Kardiale Sympathikusaktivierung und coronare Vasokonstriktion beim Hund, ausgelöst durch kutane Schmerzimpulse

Eine experimentelle Untersuchung über den Einfluß eines Sinnessystems auf das Herz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas R. Tölle
aus Lünen

Düsseldorf ~~1986~~ 1984

Gedruckt mit Genehmigung
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Kardiale Sympathikusaktivierung und coronare Vasokonstriktion beim Hund, ausgelöst durch kutane Schmerzimpulse

Eine experimentelle Untersuchung
über den Einfluß eines Sinnessystems auf das Herz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas R. Tölle

aus Lünen

Düsseldorf 1986

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Haase

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. R. Wist

Tage der mündlichen Prüfungen:

Nebenfach: Psychologie am 30.1.1987

Nebenfach: Zoologie am 2.2.1987

Hauptfach: Physiologie am 4.2.1987

Aus dem Physiologischen Institut
Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie
der Universität Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. J. Haase

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0093

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
I.1	Nociception - Sympathikusaktivierung	2
I.2	Sympathische Myokardinnervation - Myokardischämie	4
I.3	Formulierung des Problems	8
II.	METHODEN	10
II.1	Allgemeine Präparation	10
II.2	Präparation am Herzen	12
II.3	Präparation des Herzsympathikus	13
II.4	Präparation des peripheren Nerven	14
II.5	Summenaktionspotential des peripheren Nerven	15
II.6	Quantifizierung der Coronarstenose	17
II.7	Versuchsablauf	19
II.8	Auswertung	21
II.9	Statistik	23
III.	ERGEBNISSE	24
III.1	Vorbemerkungen zur elektrophysiologischen Aktivität des Herzsympathikus	24

Seite

III.2 Sympathikusantworten und hämodynamische Reaktionen auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. 26

a) intakte Coronararterien 26

b) hochgradige CX-Stenose 30

c) Opiat-Analgesie 38

III.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse 45

IV. DISKUSSION 50

IV.1 Kritische Einordnung der supramaximalen elektrischen Hautnervenreizung 50

IV.2 Der pathophysiologische Einfluß supramaximaler elektrischer Hautnervenreizung auf das Herz mit stenosiertem Coronargefäßsystem 52

a) coronare Vasokonstriktion 52

b) myokardiale Ischämie 55

IV.3 Die Bedeutung nociceptiver Impulse für die Auslösung der Herzschädigung 58

V. ZUSAMMENFASSUNG 62

VI. LITERATURVERZEICHNIS 64

I. Einleitung

Treten bei coronarerkrankten Patienten akute Schmerzattacken somatischen oder visceralen Ursprunges auf, so kann sich als körperliche Nebenwirkung des Schmerzes eine myokardiale Ischämie entwickeln, die sich klinisch je nach Schweregrad der Störung als Angina pectoris, Myokardinfarkt oder bisweilen auch als plötzlicher Herztod manifestiert. Die Beurteilung des ursächlichen Zusammenhanges zwischen Schmerzattacke und Herzstörung ist bei rein klinischer Beobachtung unmöglich. Der Schmerz und die sich zwangsläufig daraus ergebende psychische Stressreaktion setzen nahezu gleichzeitig ein, beeinflussen sich wechselseitig und konvergieren auf das sympathische Nervensystem. Gemeinsames Kennzeichen einer durch Schmerz oder Stress erhöhten sympathischen Aktivität sind vegetative Reaktionen wie z.B. die Erhöhung des Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Atmung. Einerseits ist die auslösende Funktion psychischen Stresses für die akute Entwicklung unterschiedlichster Herzfunktionsstörungen bei Coronarerkrankten weitestgehend akzeptiert (Wehrmacher, 1984). Andererseits gehen noch nicht einmal Arbeiten, die als klassisch für Fragen aus diesem Problemkreis gehalten werden können (Engel, 1971; Burch und Giles, 1973; Schaefer, 1981), auf die Bedeutung des Schmerzes als ursächlichen oder auslösenden Faktor für die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion gesondert ein.

I.1 Nociception - Sympathikusaktivierung

Im Tierexperiment wird der Zusammenhang zwischen nociceptiven (zu Schmerz führenden) Impulsen und vegetativen Parametern durch die elektrische Stimulation eines Hautnerven untersucht, wobei das Ausmaß der sympathischen Aktivierung aus der Reaktion des Effektororgans - gewöhnlich des Herzens - geschlossen wird. Ansätze, die sich eingehender für sympathische Mechanismen interessieren, berücksichtigen zusätzlich die elektrische Aktivität sympathischer Nerven. Hierbei zeigt sich, daß mit steigender Reizstärke, bei der schrittweise die im Nerven vorhandenen Afferenzen in die Erregung einbezogen werden, unterschiedliche Antworten im Sympathikus und dem gesamten kardio-vaskulären System erzielt werden.

Bei der ausschließlichen Erregung von A-Alpha/-Beta Fasern (Oberflächensensibilität) finden einige Autoren (Literaturübersicht bei Sato und Schmidt, 1973; Koizumi et al., 1972) eine geringe, andere überhaupt keine Sympathikusaktivierung; der Gesamtkreislauf reagiert eher mit einem Blutdruckabfall (Laporte und Monstastruc, 1957; Fedina et al., 1966). Bei elektrischer Reizung unter Einbeziehung der A-Delta Fasern (Schmerz-,Kaltfasern) sind in den sympathischen Efferenzen z.B. zum Herzen und zur Niere reflektorische Massenentladungen zu beobachten, die somato-sympathische Reflexe bzw. entsprechend der stimulierten kutanen Afferenz "sympathische A-Reflexe" genannt werden; der Kreislauf reagiert mit einem Blutdruckanstieg. Bei Einbeziehung der C-Fasern in die Erre-

gung ergibt sich im Sympathikus eine zweite, stärkere Antwort, die "sympathischer C-Reflex" genannt wird; der Kreislauf reagiert mit einem stärkeren Blutdruckanstieg (Laporte und Monstastruc, 1957; Laporte et al., 1960; Whitwam et al., 1979).

Die weitaus größere Latenz des C-Reflexes in Relation zum A-Reflex ist in erster Linie auf die geringere Nervenleitungsgeschwindigkeit der unmyelinisierten C-Fasern zurückzuführen. Der C-Reflex wird durch Reizung mit kurzen Impulsserien in seiner Amplitude vergrößert (Sato und Schmidt, 1973). Die Blockade von A-Alpha/-Beta und A-Delta Fasern kann den C-Reflex weder hemmen noch fördern (Fussey et al., 1969; Koizumi et al., 1969; Whitwam et al., 1979). Zu den Umschaltstellen dieser aszendierenden Information aus dem somatischen Nervensystem in das efferente, sympathische Nervensystem gehören supraspinale Strukturen im Bereich des Hirnstammes. Ausschaltungsexperimente zeigen nämlich, daß die blutige, bzw. unblutige Dezerebrierung die A- und C-Reflexe unbeeinflußt läßt, wohingegen die hohe Spinalisierung die Reflexe vollständig aufhebt (Khayutin, 1966; Sato, 1973).

Auch von anderen Reizen, wie Strahlungshitze oder Hautquetschung (Kaufman et al., 1977; Araki et al., 1980), der Injektion algogener Substanzen wie KCl oder Bradykinin (Sato,A. et al., 1982) oder der - vermutlich schmerzhaften - Bewegung arthritischer Kniegelenke (Sato,Y. et al., 1985) ist bekannt, daß sie zu Sympathikusaktivierungen und reflektori-

schen Kreislaufantworten führen, die denen bei elektrischer Hautnervenreizung vergleichbar sind.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß insbesondere die Reizung nociceptiver A-Delta und C-Fasern, die mindestens 50% der gesamten Afferenzen eines Hautnerven ausmachen (Zimmermann, 1984), zu einer sympathischen Aktivierung und einem kardio-vaskulären Blutdruckanstieg führen.
Erst wenn bei elektrischer Hautnervenreizung bei Tieren oder Menschen die Gruppe der A-Delta Fasern miterfaßt wird, kommt es zu nociceptiven Reaktionen und beim Menschen zur Schmerzwahrnehmung. Bei zunehmender Reizstärke und Miterregung der C-Fasern wird die Schmerzempfindung intensiver und bekommt eine brennende Qualität (Gasser und Erlanger, 1943; Collins et al., 1960; Torebjörk und Hallin, 1973; Johansson und Vallbo, 1983). Aus diesen Beobachtungen folgt, daß nociceptive Information in den Gruppen A-Delta und C geleitet wird und die Aktivierung dieser Afferenzen beim Menschen zur Schmerzempfindung führt.

I.2 Sympathische Myokardinnervation - Myokardischämie

Die Wirkung der postganglionär freigesetzten resp. der im Blut zirkulierenden Katecholamine hängt von den adrenergen Rezeptorsubtypen im Myokard und coronaren Gefäßbett ab (Antoni, 1985). Bei Aktivierung sympathischer Herznerven, sei es durch nociceptive oder durch andere den Sympathikus

erregende Reize, steigen unter physiologischen Bedingungen Herzarbeit und Coronarduchblutung an (Berne et al., 1965; Granata et al., 1965). Das Myokard, das fast ausschließlich von Beta-Rezeptoren versorgt wird, reagiert mit Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität (Ross, 1976; Feigl, 1983). Die Zunahme der Herzarbeit macht eine Mehrversorgung des Myokards mit Sauerstoff nötig, die durch Zunahme der Coronardurchblutung und verstärkte Sauerstoffextraktion gewährleistet wird (Feigl, 1975; Murray und Vatner, 1979). Die Zunahme der Coronardurchblutung resultiert aus dem Zusammenspiel neuronaler und metabolischer Mechanismen. Einerseits wirkt die Sympathikusaktivierung direkt auf die adrenergen Rezeptoren des coronaren Gefäßbettes, andererseits werden durch die Steigerung der Herzarbeit Stoffe freigesetzt, die die Coronarduchblutung metabolisch steuern (Mohrman und Feigl, 1978).

Während $Beta_2$-Rezeptoren eine Coronardilatation vermitteln, die unter physiologischen Bedingungen jedoch von ganz untergeordneter Bedeutung zu sein scheint (McRaven et al., 1971; Hamilton und Feigl, 1976), vermitteln coronare Alpha-Rezeptoren eine Vasokonstriktion (Berne, 1958; Feigl, 1967). Die Vasokonstriktion epikardialer Coronararterien wird durch $Alpha_1$-Rezeptoren, die Vasokonstriktion coronarer Widerstandsgefäße (Arteriolen) überwiegend durch $Alpha_2$-Rezeptoren vermittelt (Heusch et al., 1984). Unter physiologischen Verhältnissen, d.h. bei intakten Coronararterien wird diese Alpha-adrenerge Vasokonstriktion von der metabolischen Vasodilatation überspielt, so daß sich im Nettoeffekt der sym-

pathischen Konstriktion und der metabolischen Dilatation eine Abnahme des coronaren Widerstandes und eine deutliche Zunahme der Coronardurchblutung einstellen. Jedoch kann die Alpha-adrenerge vasokonstriktorische Auswirkung einer Sympathikusaktivierung die metabolisch vermittelte Zunahme der Coronardurchblutung um etwa 30% einschränken (Mohrman und Feigl, 1978). Um die Gesamtherzfunktion unbeeinträchtigt zu erhalten, verlangt eine - zu verstärkter Herzarbeit führende - Sympathikusaktivierung ein feinabgestuftes Wechselspiel zwischen verstärkter Sauerstoffextraktion und Mehrdurchblutung der Coronararterien. Dieses Wechselspiel ist bei Vorliegen von Coronarstenosen entscheidend gestört.

Beim Vorhandensein von Coronarstenosen, die vorwiegend an den großen epikardialen Coronararterien zu finden sind, wird die dilatatorische Coronarreserve des poststenotischen Gefäßbettes bereits unter Ruhebedingungen teilweise ausgeschöpft, um eine ausreichende Durchblutung des Herzmuskels unter Ruhebedingungen zu gewährleisten (Gould et al., 1975). Mit zunehmendem Schweregrad der Coronarstenose wird die poststenotische Coronarreserve schrittweise aufgebraucht. Während bei intakten Coronararterien unter Sympathikusaktivierung eine metabolische Vasodilatation dominiert, wird die metabolische Dilatation umso schwächer, je stärker die Coronarreserve zur Kompensation einer proximalen Stenose bereits ausgeschöpft ist. Distal hochgradiger Coronarstenosen, wo die Coronarreserve fast vollständig aufgebraucht ist, nimmt bei der Sympathikusaktivierung der coronare Widerstand nunmehr sogar zu

(Heusch und Deussen, 1983). Grund hierfür ist eine metabolisch nicht mehr beeinflußbare - demaskierte - Alpha-adrenerge Coronarkonstriktion, die die Mehrdurchblutung der betroffenen Coronararterie behindert und somit zum limitierenden Faktor für die Versorgung des poststenotischen Myokards mit Sauerstoff wird. Dadurch kommt es im poststenotischen Myokard zu einer akuten Ischämie, die sich in einer Abnahme der Herzfunktion (Gallagher et al., 1982) und in einer Laktatproduktion äußert (Bretschneider, 1961; Opie et al., 1973). Dieser deletäre Mechanismus läßt sich im Tierexperiment durch Stimulation sympathischer Efferenzen zum Herzen bzw. Carotisokklusion auslösen (Heusch, 1985). Beim coronarerkrankten Patienten zeigt sich ein vergleichbarer Zustand, wenn das sympathische Nervensystem durch Provokationsverfahren wie z.B. dem Cold-Pressure Test (Mudge et al., 1976; Mudge et al., 1979; Malacoff et al., 1983) oder durch isometrische Muskelarbeit (Brown et al., 1984) erregt wird.

I.3 Formulierung des Problems

Die vorliegende Arbeit geht von folgenden Überlegungen aus:

1.) Wenn nociceptive Impulse aus identifizierten A-Delta- und C-Fasern eines Hautnerven zu einer reflektorischen Aktivierung des Herzsympathikus führen und reflektorisch den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, dann müßte am gesunden Herzen die damit verbundene Steigerung der Herzarbeit von einer adäquaten Erhöhung der Coronardurchblutung begleitet sein, um auf diesem Wege den erforderlichen Mehrbedarf des Herzmuskelgewebes an Sauerstoff und Substraten zu decken.

2.) Bei Vorliegen einer hochgradigen Coronargefäßstenose müßte nunmehr, obwohl der nociceptiv-reflektorische Antrieb für den Herzsympathikus am Eingang unverändert geblieben ist, distal der Stenose die Alpha-adrenerge coronare Vasokonstriktion und die damit verbundene Verminderung der Coronardurchblutung dominieren. Als Folge der für die aktuelle Herzarbeit inadäquaten Coronardurchblutung sollte im poststenotischen Myokardbereich frühzeitig eine metabolische Störung nachweisbar sein. Entwickelt sich in dieser Situation im betroffenen Bereich eine Myokardischämie, so wäre sie an einer geänderten myokardialen Laktataufnahme zu erkennen.

3.) Der Nachweis einer prädilektiven Morphinwirkung auf nociceptive Beugereflexe (Haase et al., 1956; Koll et al., 1961, 1963) und auf sympathische Reflexmechanismen (Ito et al., 1983; Niv und Whitwam, 1983) läßt schließlich vermuten, daß eine Opioid-Analgesie - durch Dämpfung der nociceptiv-reflektorischen Aktivierung des Herzsympathikus - die potentiell deletären Folgen der Coronarstenose zumindest mildern sollte. Selbstverständlich müßte im Hinblick auf eine sichere Interpretation der pharmakologischen Effekte ein geeigneter Antagonist die Folgen der Opioid-Analgesie rückgängig machen können.

Aus der Gruppe der Opiate ist das Fentanyl^{R} vorzuziehen, weil es bei vergleichenden hämodynamischen Untersuchungen mit zahlreichen Morphinderivaten die geringsten Herz-Kreislaufreaktionen im Sinne einer Blutdruckänderung oder der Veränderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches gezeigt hat (Hempellmann et al., 1982; Übersicht bei Bovill et al., 1984). Demgegenüber besitzt Morphin einen ausgeprägten hypotensiven Effekt, der vermutlich auf der Freisetzung von Histamin beruht (Rosow et al., 1982). Hinsichtlich der Unterdrückung aufsteigender nociceptiver Impulse zeigen Fentanyl^{R} und Morphin keine systematischen Wirkungsunterschiede (Übersicht bei Yaksh und Noueihed, 1985).

II. Methoden

Versuchstiere waren 14 gemischtrassige Hunde, die ein Körpergewicht von 30 - 45 kg besaßen. Die Wahl eines Versuchstieres dieser Art und Größe war nötig, um ein für die durchzuführende Präparation ausreichend großes Herz vorzufinden. Zudem gilt das Herz des "akuten Hundes" wegen seiner präformierten Gefäßkollateralen als besonders geeignetes Modell für die Untersuchung chronischer,coronarer Herzerkrankungen.

II.1 Allgemeine Präparation

Die Hunde wurden mit dem Kurzzeitanästhetikum Inaktin^{R} (10 ml i.v.) und anschließend mit einem Gemisch aus Alpha-Chloralose (50 mg/kg i.v.) und Urethan (250 mg/kg i.v.) narkotisiert und mit Pancuronium^{R} (2 ml i.v.) relaxiert. Bei Bedarf wurde im Verlaufe des Versuches Narkosemittel und Muskelrelaxans zusätzlich gegeben. Danach wurden die Hunde intubiert und mit einer Frank-Starling Pumpe (Braun Melsungen 874052) beatmet. Die Atemluft wurde angewärmt, befeuchtet und nach dem Eröffnen des Thorax mit Sauerstoff angereichert. Der Säure-Basen Status und die arteriellen Blutgaswerte wurden fortlaufend kontrolliert (BMS 2, Radiometer Copenhagen) und Abweichungen vom Normbereich durch Änderung der Beatmung oder intravenöse Gabe von Natriumbicarbonat (330 mmol) korrigiert. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und mit Hilfe eines Heizkissens und Infrarotlampen über 37°C gehalten.

Als venöser und arterieller Zugang wurden im Bereich der rechten Leiste die V. femoralis und die A. femoralis präpariert. Über die A. femoralis wurde ein Kathetertipmanometer (Millar PC 350) in den linken Ventrikel vorgeschoben. Aus dem linksventrikulären Drucksignal wurde die linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit dP/dt abgeleitet und die Herzfrequenz bestimmt.

Danach wurde zur Messung des Aortendruckes die A. brachialis der rechten vorderen Extremität präpariert und ein Kathetertipmanometer (Millar PC 300) in die Aorta ascendens vorgeschoben. Weitere Präparationsschritte waren die Freilegung beider Aa. carotides zwecks Carotisokklusion vor der Splenektomie, beider Nn. vagi zur bilateralen Vagotomie vor Beginn der experimentellen Interventionen, um vagale Reflexe auszuschalten, und die Freilegung der V. jugularis externa. Von hier wurde erst kurz vor Beginn des Experimentes ein 5F-Cournandkatheter in den Sinus coronarius vorgeschoben, über den auch das vom Ramus circumflexus der linken Coronararterie versorgte Myokard drainiert wird. Über diesen Katheter konnten der coronar-venöse Druck (Statham P 23 BB) gemessen und coronar-venöse Blutproben entnommen werden.

Um unter Sympathikusaktivierung Veränderungen des Hämatokrit zu vermeiden, wodurch die zu analysierenden Blutwerte beeinflußt worden wären, wurde eine Splenektomie durchgeführt.

II.2 Präparation am Herzen

Nach linksseitiger Thorakotomie von Th_2 - Th_5, Phrenikotomie und anschließender Perikardiotomie wurde - möglichst unter Vermeidung selbst kleiner Gefäßligaturen - der proximale Abschnitt des Ramus circumflexus der linken Coronararterie auf einer Strecke von 30 - 40 mm präpariert. Die Coronardurchblutung wurde mit einem elektromagnetischen Flussmessgerät (Statham SP 2202) bestimmt.

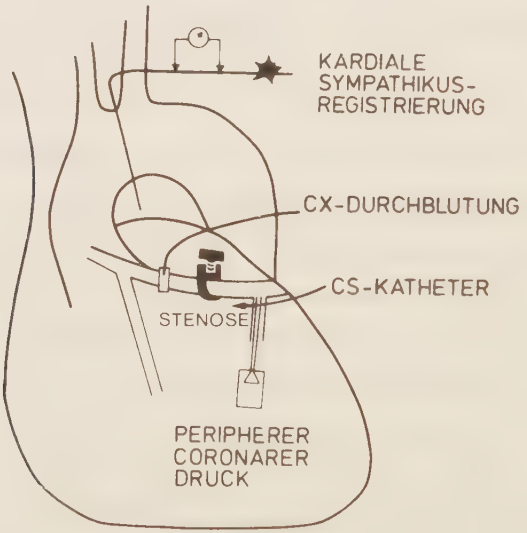

Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus am Herzen. Nicht dargestellt ist das Kathetertipmanometer im linken Ventrikel und der Okkluder zwischen Flussmesskopf und Stenose zur Bestimmung der reaktiven Hyperämie.(CX = Ramus circumflexus; CS = Sinus coronarius). Die ungefähre Lage des CS-Katheters wird durch die Pfeilspitze angezeigt.

Um den Ramus circumflexus wurde distal des elektromagnetischen Flussmesskopfes eine Stenose angebracht, die aus einem U-förmigen Kunststoffstück (Breite 4 mm) bestand und die Coronararterie zirkumferentiell umgab. Durch eine Schraube in dem offenen Teil des U-Stückes konnte das Gefäß im späteren Versuchsablauf schrittweise eingeengt werden, um eine hochgradige CX-Stenose einzustellen. Zwischen Flussmesskopf und Stenose wurde als Okkluder ein Wachsfaden um das Gefäß geschlungen. Durch Zuziehen des Fadens konnte das Gefäß vollständig verschlossen und nachher die reaktive Hyperämie bestimmt werden. Ein kleiner epikardialer Seitenast des Ramus circumflexus wurde präpariert und mit einem Polyäthylenkatheter (Außendurchmesser 1 mm) kanüliert, so daß der periphere coronare Druck mit einem externen Druckaufnehmer (Statham P 23 ID) gemessen und gleichzeitig coronar-arterielle Blutproben entnommen werden konnten. Aus den cornar-arteriellen und coronar-venösen Blutproben wurden die Plasma-Laktatkonzentrationen bestimmt.

II.3 Präparation des Herzsympathikus

Nach Aufsuchen des Ganglion stellatum und der Ansa subclavia als Orientierungshilfe wurde der N. cardiacus cervicalis ventrolateralis, der als eine der hauptsächlichen sympathischen Efferenzen zum Herzen gilt (Mizeres, 1955, 1958), präpariert und vom Bindegewebe befreit. Um nur postganglionäre efferente Fasern abzuleiten, wurde ein kleines Filament aus dem Nervenbündel isoliert, distal durchtrennt und auf eine bipolare Silberdrahtelektrode gelegt.

Warmes Paraffinöl schützte den Nerven vor Austrocknung. Die Summenaktionpotentiale wurden nach Vorverstärkung (Tektronix 122) auf einem Oszillographen (Tektronix 565) dargestellt. Am Ende des Versuches wurde - zur Beurteilung des Signal/Rausch Verhältnisses der Registrierung - der Ganglienblocker Hexamethonium (6mg/kg, Sigma) intravenös gegeben.

II.4 Präparation des peripheren Nerven

Im Bereich des Sprunggelenkes der linken hinteren Extremität wurde der N. peronaeus superficialis unter Schonung der Blutversorgung auf einer Strecke von ca. 5 cm freigelegt und zur elektrischen Reizung (Hivotronic) auf bipolare Reizelektroden gelegt.

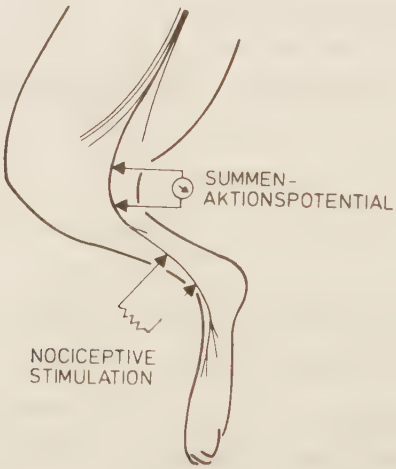

Abb. 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus an der hinteren Extremität zur Durchführung der elektrischen Reizung des N. peron. superfic.

Unterhalb des Kniegelenkes, ca. 10-20 cm proximal des Reizortes, wurde - aus dem durch Hinzutreten anderer Extremitätennerven größer gewordenen Nervenstamm - jener Teil herauspräpariert, der die Fortführung des distal gereizten Nerven darstellte. Von dieser Stelle wurde das Summenaktionspotential des Nerven über bipolare Silberdrahtelektroden abgeleitet und nach Vorverstärkung (Tektronix 122) auf einem Oszillographen (Tektronix 565) dargestellt. Aus der Haut des Präparationsgebietes wurde eine mit warmem Paraffinöl gefüllte Wanne geformt, um den freipräparierten Nerven elektrisch zu isolieren und vor Austrocknung zu schützen.

II.5 Summenaktionspotential des peripheren Nerven.

Als Nachweis und als Maß für die Erregung nociceptiver Afferenzen galt das Auftreten der A-Delta-Komponente und C-Welle im Summenaktionspotential (SAP) des peripheren Nerven. Der elektrische Reiz bestand aus einer Serie von 3 Impulsen (Frequenz 20 Hz, Reizbreite 2 ms, Reizamplitude 22-27 Volt) und wurde während der 60 s dauernden Reizperiode alle 2 s gegeben. Durch Auslösung einzelner Reizserien mit ansteigender Reizamplitude wurde für das einzelne Tier die jeweilige Amplitude der supramaximalen Reizstärke ermittelt, bei der sowohl die A-Delta-Komponente als auch die C-Welle im SAP voll entwickelt waren. Unter diesen Bedingungen war sichergestellt, daß sämtliche nociceptiven Afferenzen zur synchronen Entladung gebracht worden waren. Die Reizstärke lag zwischen dem 40 bis 60fachen der Schwellenreizstärke (40-60 T) und

wurde dann für den Gesamtverlauf des Versuches beibehalten. Die Abbildung 3 zeigt eine typische SAP-Registrierung. Bei drei Tieren, bei denen aus technischen Gründen die Ableitung des SAP unmöglich war, wurde mit der maximalen Reizstärke von 27 Volt stimuliert.

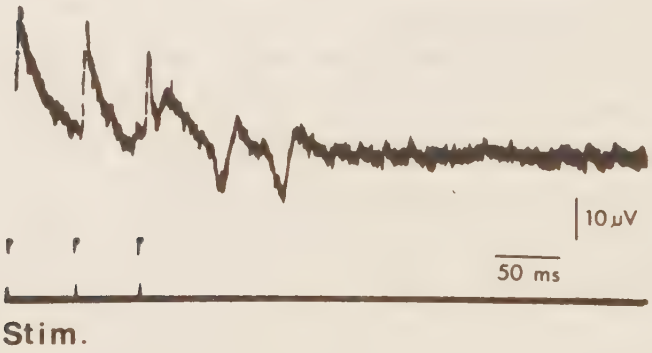

Abb. 3: Summenaktionspotential des N. peronaeus superf. nach supramaximaler elektrischer Reizung (=Stim.) mit einer Serie von 3 Einzelreizen. Auf jeden Einzelreiz zeigt sich in der Registrierung ein elektrisches Reizartefakt. In der darauf folgenden abwärts gerichteten Deflexion der Registrierung befinden sich die A-Alpha/-Beta und A-Delta-Komponenten, die wegen der langsamen Ablenkung jedoch nicht auszumachen sind. Es folgen 2 deutlich abgrenzbare C-Wellen, die mit einer Latenz von ca. 100 ms die synchrone Entladung der C-Afferenzen auf Reiz 2 und 3 darstellen. Die C-Welle auf Reiz 1 verschwindet im Reizartefakt von Reiz 3.

Berechnungen der Nervenleitungsgeschwindigkeiten ergaben für die C-Fasern 0,8-1,5 m/s.

II.6 Quantifizierung der Coronarstenose

Im Hinblick auf die Gestaltung des Tiermodells unter dem Gesichtspunkt kardialer Größen muß an dieser Stelle eingefügt werden, daß der coronaren Herzerkrankung des Menschen im Gegensatz zum gewählten Tiermodell nicht die akute zirkumferentielle Einengung, sondern eine sich über Jahre entwickelnde arteriosklerotische Veränderung von Intima und Media zugrunde liegt (Hort, 1974). Dabei betrifft die arteriosklerotische Wandänderung in der Regel den Gefäßquerschnitt nicht homogen, so daß weitgehend intakte Wandabschnitte mit der Fähigkeit zur Vasomotion erhalten bleiben (Rafflenbeul und Lichtlen, 1982). Weil sich der aktuelle Schweregrad einer Coronarstenose mit intaktem Wandsegment dynamisch ändern kann, gibt z.B. eine rein morphologische Quantifizierung die hämodynamische Bedeutung der Stenose für die Versorgung des poststenotischen Myokards nur unzureichend wieder (Gould, 1980).
Die funktionelle Bedeutung einer Stenose wird daher besser durch das Ausmaß der poststenotischen Coronarreserve gekennzeichnet (Gould et al., 1974). In der vorliegenden Untersuchung wurde darum der aktuelle Schweregrad der Coronarstenose durch das Außmaß der postokklusiven reaktiven Hyperämie definiert (Coffman und Gregg, 1960).

Jeweils 40 Minuten vor der supramaximalen Nervenreizung bei 1. intakten Coronararterien und 2. hochgradiger CX-Stenose wurde die reaktive Hyperämie bestimmt. Dazu wurde der Ramus

circumflexus für 15 s vollständig verschlossen. Intakte Coronararterien zeigten nach Wiedereröffnen des Gefäßes eine reaktive Hyperämie in der Größenordnung von 400-500 %, hochgradig stenosierte Gefäße nur noch eine geringfügige von 20-50 % bzw. überhaupt keine reaktive Hyperämie mehr (Coffman und Gregg, 1960).

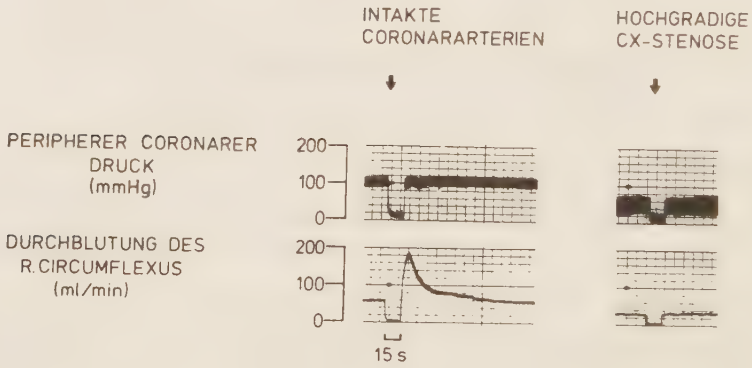

Abb. 3: Darstellung der reaktiven Hyperämie nach 15 s Okklusion des R. circumflexus bei intakten Coronararterien und bei hochgradiger CX-Stenose. Die Durchblutung, in der Abbildung als Mittelfluß dargestellt, nimmt nach Beendigung der Okklusion bei intakten Gefäßen beträchtlich zu; bei Vorliegen einer hochgradigen CX-Stenose, die als erkennbares Zeichen die Ruhedurchblutung auf ca. 50% reduziert, erfolgt nach Beendigung der Okklusion keine reaktive Mehrdurchblutung. Der Pfeil zeigt den Beginn der CX-Okklusion an.

II.7 Versuchsablauf

Die Versuchsbedingungen hießen:

1. Intakte Coronargefäße
2. Hochgradige CX-Stenose

und die Variationen der zweiten Bedingung

2a. Hochgradige CX-Stenose/Fentanyl^{R}
2b. Hochgradige CX-Stenose/Fentanyl^{R}/Naloxon

Das Versuchsprotokoll begann jeweils mit der Entnahme von 2 ml coronar-arteriellem und coronar-venösem Blut zur Bestimmung des metabolischen Zustandes unter Kontrollbedingungen, d.h. ohne Nervenreizung. Nach der Schnellregistrierung (Papiergeschwindigkeit von 0.5 mm/s auf 50 mm/s) der hämodynamischen Parameter über 3-4 Herzschläge wurde mit der Reizung begonnen. Nach 60 Sekunden (30 Reizserien) erfolgte abermals eine Schnellregistrierung über 3-4 Herzschläge. Bei anhaltender supramaximaler Reizung wurde eine weitere coronar-venöse Blutprobe (2 ml) entnommen. Sobald diese Probe gewonnen war, wurde der Reiz ausgeschaltet.

Bei Tieren mit zusätzlicher pharmakologischer Intervention wurde im ersten Schritt Fentanyl^{R}-dihydrogencitrat 27 µg/kg i.v., im zweiten Naloxon (Narcanti^{R}) 60 µg/kg i.v. injiziert. Sieben Minuten nach Injektionsende (Injektionsdauer 2 min) wurden die experimentellen Interventionen durchgeführt. Zwischen ihnen wurde 15 min gewartet.

Zur Klärung der Frage, ob die Änderung des Coronarwiderstandes über die Aktivierung Alpha-adrenerger Rezeptoren vermittelt wird, wurde bei fünf Hunden im Anschluß an die supramaximale Nervenreizung unter hochgradiger Stenose der unspezifische Alpha-Rezeptorblocker Chinidin (3mg/kg i.v.) injiziert. Der Versuchsablauf war ansonsten mit dem oben beschriebenen Vorgehen identisch.

Zur Berücksichtigung der Frage, ob Fentanyl^{R} seinen Effekt durch eine antinociceptive Wirkung oder durch eine unspezifisch Alpha-rezeptorblockierende Wirkung entfaltet, wurde bei zwei Hunden die Sympathikusaktivierung nicht reflektorisch, sondern durch elektrische Reizung des N. cardiacus cervicalis ventrolateralis, von dem sonst die sympathische Aktivität abgeleitet wurde, erzielt (Frequenz 20 Hz, Reizbreite 2 ms, Reizamplitude 5-7 Volt). Wie bei der Hautnervenreizung wurde jeweils 60 Sekunden nach Beginn der Stimulation die hämodynamische Reaktion ausgewertet.

II.8 Auswertung

Hämodynamische Daten:

Aus den Schnellregistrierungen vor Beginn und nach 60 Sekunden supramaximaler Hautnervenreizung wurden die folgenden mittleren und enddiastolischen Werte ermittelt:

Linksventrikulärer Spitzendruck (mmHg),
Linksventrikulärer enddiast. Druck (mmHg),
Linksventrikuläres dP/dt_{max} (mmHg/s),
mittlerer Aortendruck (mmHg),
mittlerer/enddiastol. peripherer coronar-art. Druck (mmHg),
enddiastol. Druck im Sinus coronarius (coronar-ven., mmHg),
mittlere/enddiastol. CX-Durchblutung (ml/min).

Die Werte wurden kontinuierlich auf einem Mehrkanalschreiber (Gould Mark 260) und mit einem Magnetbandgerät (Sony) aufgezeichnet. Am Ende des Versuches wurde das vom Ramus circumflexus versorgte Myokard durch Injektion einer Farblösung markiert, ausgeschnitten und gewogen. Die CX-Durchblutung, die in der Originalregistrierung in ml/min angegeben ist, wurde für weitere Berechnungen auf 100g Herzfrischgewebe bezogen.

Der enddiastolische distale Coronarwiderstand ($R_{ed.}$) wurde durch Einsetzen der entsprechenden enddiastolischen Werte berechnet:

$$R_{ed.} = \frac{(P_{coronar\text{-}art} - P_{coronar\text{-}ven})}{\text{CX-Durchblutung}} \left[\frac{\text{mmHg-mmHg}}{\text{ml/(min}\cdot\text{100g)}} \right]$$

Metabolische Daten:

Aus den vor und während der Nervenreizung gewonnenen coronar-arteriellen und coronar-venösen Blutproben wurde die myokardiale Laktataufnahme des CX-versorgten Gewebes berechnet. Die Plasma-Laktatkonzentration wurde photometrisch mit einem enzymatischen Verfahren (Monotest Laktat, Boehringer Mannheim) unter Einbeziehung des Hämatokrit bestimmt.

Nach dem Fickschen Prinzip ergab sich demnach:

$$avD_{Laktat} = (Laktat_{art} - Laktat_{ven}) \cdot CX\text{-Durchblutung} \quad \left[\frac{\frac{\mu mol}{ml}}{\frac{ml}{(min \cdot 100g)}} \right]$$

Herzsympathikus:

Die elektrische Herzsympathikusaktivität wurde während des gesamten Versuches von einem Magnetbandgerät (Sony) aufgezeichnet. Zur quantitativen und qualitativen Beurteilung der reflektorischen Sympathikusaktivierung - insbesondere nach den pharmakologischen Interventionen - wurden in den 60 Sekunden vor und während der Reizung die Spontanaktivität und die somato-sympathischen Reflexe auf einem gesonderten Bandgerät (Hewlett-Packard) aufgezeichnet. Nach dem Versuch wurden die Spontanaktivtät und die somato-sympathischen Reflexe zunächst gleichgerichtet und dann durch Mittelung (signal averaging) in einem Vielkanalzähler (Nicolet 1070) ausgewertet und zur graphischen Flächendarstellung einem Rechner (HP 9820 A) überspielt. Der Grad der sympathischen Aktivierung wurde durch den Vergleich der in der jeweiligen

Intervention berechneten Fläche unter Kontrollbedingungen und unter Nervenreizung bestimmt und als Prozentwert der Aktivierung ausgeben. Die Aktivität unter Kontrollbedingungen wurde hierbei gleich 100% gesetzt.

II.9 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwerte mit der Standardabweichung des Mittelwertes angegeben. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz erfolgte, wo angegeben, durch die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, daß bei den 14 Versuchstieren die beobachtete Antwortabfolge - d.h. die übereinstimmende Reaktion in eine Richtung - zufällig auftrat.

III. Ergebnisse

III.1 Vorbemerkungen zur elektrophysiologischen Aktivität des Herzsympathikus

Die Ableitung der elektrischen Aktivität sympathischer Herznerven ist unter der gegebenen Fragestellung aus mehreren Gründen problematisch. Erstens muß berücksichtigt werden, daß die sympathische Innervation des Herzens weitestgehend geschont werden soll, so daß für die Ableitung nur wenige Nervenfaserbündel durchtrennt werden dürfen. Das kann zur Folge haben, daß in den Probefasern entweder keine oder keine typische Aktivität zu finden ist. Dieser Befund gilt zwar für vier von 14 Hunden, aber diese kleine Gruppe ist hinsichtlich ihrer hämodynamischen Reaktionen von den anderen Tieren nicht unterscheidbar, so daß davon ausgegangen wird, daß eine vergleichbare sympathische Aktivierung vorhanden gewesen sein muß; sie werden deshalb für die Auswertung der hämodynamischen Parameter mitberücksichtigt.

Die zweite Schwierigkeit betrifft die Spontanaktivität des Herzsympathikus, die rhythmisch teils an die Atmung, teils an die Schlagfrequenz des Herzens gekoppelt sein kann oder unregelmäßig auf plötzlichen Antrieben unbekannten Ursprungs beruht, die in der nicht deafferentierten Peripherie liegen. Derartige unbeeinflußbare Aktivitäten stören zweifellos das Bild der Registrierung, doch sie entwerten es nicht; denn die durch elektrische Reizung des N. peron. superfic. evo-

zierten Entladungssalven sind wegen ihres ziemlich regelmäßigen und massiven Charakters meistens ohne weiteres zu erkennen.

Drittens ist die Variabilität im Muster der evozierten Impulsausbrüche des Herzsympathikus zu berücksichtigen. Die Reflexzeit kann schwanken, weil einerseits die Leitungswege von Tier zu Tier verschieden sind - meistens betragen sie 1,2 - 1,5 m, gerechnet vom Reizort über die Medulla oblongata bis zum Ableitort -, andererseits ist die Anzahl der synaptischen Umschaltungen ungewiß. Entsprechend dem zusammengesetzten oder Summenaktionspotential des N. peron. superfic. (Abb. 3) sollten bei elektrischer Reizung mit supramaximaler Stärke im Sympathikus mindestens zwei deutlich abgesetzte Komponenten, nämlich der A-Reflex und der eigentlich nociceptive C-Reflex in der Gesamtentladung auftreten. Das ist zwar meistens auch der Fall, aber es kann bei einzelnen der 30 Reflexe innerhalb einer Reizperiode durchaus vorkommen, daß der A-Reflex kaum trennbar in den C-Reflex übergeht, oder daß eine der beiden Komponenten scheinbar nicht auftritt resp. nicht zu identifizieren ist.

Für das Ziel der Arbeit mag es dahingestellt bleiben, welche Faktoren im einzelnen das Aktivitätsmuster kardialer Sympathikusreflexe beeinflussen. Die supramaximale elektrische Reizung eines Hautnerven einerseits und die Ableitung der reflektorischen Summenaktivität andererseits sind hinreichende Indizien für die intervenierende Wirkung des Sympathikus auf Myokardfunktionen.

III.2 Sympathikusantworten und hämodynamische Reaktionen auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic.

a) intakte Coronararterien

Die elektrophysiologischen Registrierungen, die auf den folgenden Seiten abgebildet werden, charakterisieren zwar intraindividuelle Variationen, aber diese fallen nicht sehr ins Gewicht, wenn die somato-sympathischen Reflexantworten in gemittelter, gleichgerichteter Form für die einzelnen Versuchsabschnitte dargestellt werden. Dann tritt nämlich die typische Tendenz der Resultate klar zutage.

Die Abb. 5 zeigt die kontinuierliche elektrophysiologische Registrierung von einer Probefaser des Herzsympathikus in der Kontrolle und vier evozierte somato-sympathische Reflexe (A-D) nach supramaximaler Reizung des N. peron. superfic. Zunächst treten spontane Entladungssalven mit einer Frequenz von etwa 0,5 Hz auf, die möglicherweise mit der Atmung des Tieres zusammenhängen. Infolge der elektrischen Nervenreizung ändert sich die Entladungscharakteristik: Meistens erscheinen zwei deutlich voneinander abgesetzte Gruppen (A und B), gelegentlich auch nur eine (C). Noch seltener ist zu sehen, daß beide Reflexkomponenten zusammenrücken (D). Nach der Latenz entspricht die erste Salve dem A-Reflex, die zweite dem vornehmlich nociceptiven C-Reflex.

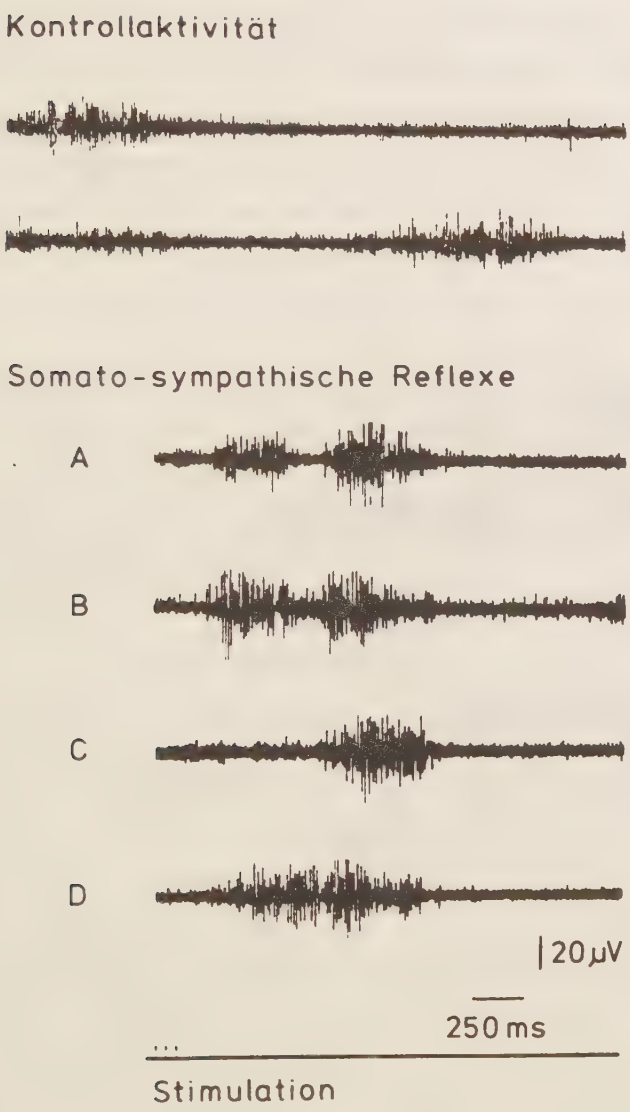

Abb. 5: Elektrophysiologische Registrierungen der Aktionspotentiale (Massenentladungen) eines Mehrfaserbündels des Herzsympathikus. Coronararterien intakt.
Erste und zweite Spur oben: spontane Kontrollaktivität.
A - D: Somato-sympathische Reflexe nach supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. (Reizmarken unterste Spur).

Abb. 6 stellt die intraindividuellen Reflexantworten in gemittelter, gleichgerichteter Form dar, wodurch die Trennung des A- und C-Reflexes sehr deutlich wird. Im Vergleich zur Kontrolle (punktierte Linie) nimmt die Aktivität des Herzsympathikus nach supramaximaler Reizung kutaner Schmerzafferenzen um 77% zu (durchgezogene Linie).

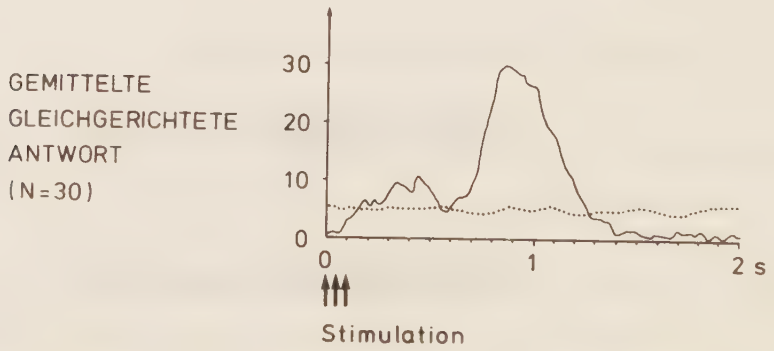

Abb. 6: Gemittelte, gleichgerichtete somato-sympathische Reflexe (durchgezogen) des Herzsympathikus. Elektrische Reizung (Pfeile) wie in Abb. 5. Die erste Komponente entspricht dem A-Reflex, die zweite, größere dem C-Reflex.
Punktiert: Kontrollaktivität
Ordinate : Willkürliche Einheiten
Abszisse : Zeit in Sekunden.

Hunde mit intakten Coronararterien verfügen über eine ausgeprägte Coronarreserve. Das drückt sich nach 15 s dauernder vollständiger Coronarokklusion in einer reaktiven Hyperämie (s. S. 18) von 485±80% aus. Aus den hämodynamischen Registrierungen (Abb. 7) ist ersichtlich, daß im linken Ventrikel der Druck (mmHg), das dP/dt_{max} (mmHg/s) und der coronare Perfusionsdruck (mmHg) durch die nociceptiv-reflektorische Akti-

vierung des Herzsympathikus beträchtlich gesteigert werden. Die mittlere Durchblutung des R. circumflexus wird von 65 ml/min während der Kontrolle auf 120 ml/min unter Nervenreizung nahezu verdoppelt.

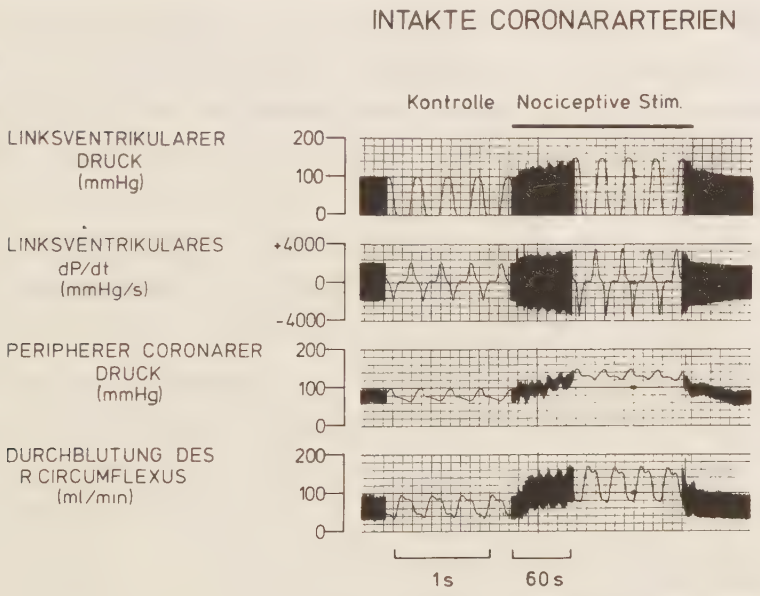

Abb. 7: Originalregistrierungen hämodynamischer Parameter. Coronararterien intakt. Zwei verschiedene Papiergeschwindigkeiten. Während der supramaximalen elektrischen Reizung (Balken) des N. peron. superfic. nehmen Herzfunktionen und Coronardurchblutung zu.

b) hochgradige CX-Stenose

Eine hochgradige CX-Stenose wird durch das Ausmaß der reaktiven Hyperämie definiert, die nach 15 s vollständiger CX-Okklusion bei allen hier untersuchten Tieren nur noch 15±4% beträgt. Das spricht für die nahezu vollständige Ausschöpfung der Coronarreserve. Das Einstellen der CX-Stenose verändert den gemittelten somato-sympathischen Reflex kaum; die Spontanaktivität nimmt um durchschnittlich 10% zu. Wie Abb. 8 zeigt, bleiben nicht nur die Trennung in A- und C-Reflex, sondern auch die Latenzen der Antworten erhalten. Nur die Fläche des A-Reflexes ist vergrößert, so daß bei Vorliegen einer CX-Stenose insgesamt eine Aktivierung der Herzsympathikusaktivität um 89% im Vergleich zur Kontrolle (punktierte Linie) resultiert. Bei Betrachtung der Einzel-

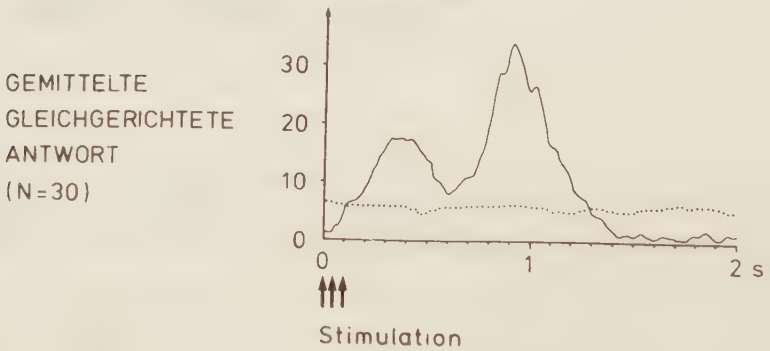

Abb. 8: Gemittelte, gleichgerichtete somato-sympathische Reflexe des Herzsympathikus bei hochgradiger CX-Stenose. Markierungen, Ordinate und Abszisse wie in Abb. 6.

antworten erklärt sich dies durch eine stärkere Gleichgewichtung der frühen und späten Entladungstätigkeit und nicht durch das häufigere alleinige Auftreten nur der frühen Komponente. Der gewählte Versuchsansatz, der die Sympathikusaktivierung nur als intervenierende, nicht aber als abhängige Variable dokumentiert, erlaubt jedoch nicht, die Gleichgewichtung der Antworten (ebensowenig wie die gelegentlich bei einigen Hunden zu beobachtende Verkürzung der Reflexzeiten) als systematische Effekte einer CX-Stenose zu betrachten.

Die hochgradige CX-Stenose reduziert den coronaren Perfusionsdruck und damit auch die Durchblutung des R. circumflexus (Abb. 9). Die Reizung des N. peron. superfic. steigert zwar wieder sehr deutlich den linksventrikulären Druck und die Kontraktilität des Herzens, aber die coronare Durchblutung nimmt während der nociceptiv-reflektorischen Aktivierung des Herzsympathikus nunmehr nur noch geringfügig zu. Außerdem belegen diese Registrierungen - wie auch schon die der Abb. 7 -, daß die Dauer der myokardialen Reaktionen ziemlich genau mit der Dauer der elektrischen Reizung des Hautnerven übereinstimmt.

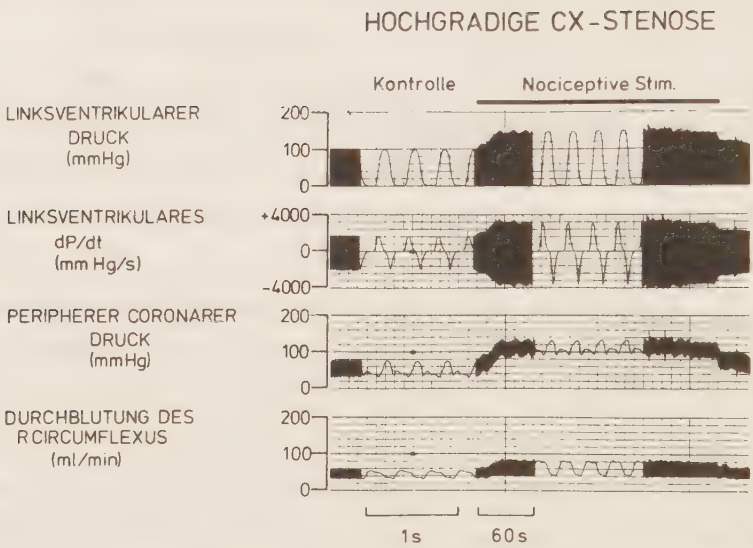

Abb. 9: Originalregistrierungen hämodynamischer Parameter. Hochgradige CX-Stenose. Registriergeschwindigkeiten und Reizmarkierung wie in Abb. 7. Beachte die nur geringfügige Zunahme der Coronardurchblutung während der Reizung.

Bei Betrachtung der hämodynamischen Parameter und des Aktivitätsniveaus des Herzsympathikus von 14 resp. 10 Hunden im Überblick (Abb. 10), wird sofort der einzige systematische Reaktionsunterschied zwischen Tieren mit intakten Coronararterien und solchen mit hochgradiger CX-Stenose deutlich: Infolge der Gefäßeinengung sinken sowohl der periphere coronare Druck als auch die Durchblutung des R. circumflexus. In dieser Situation bewirkt die nociceptiv-reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus - trotz einer erhaltenen Steigerung des Perfusionsdruckes (proportional zur Ausgangslage)-

nur noch geringfügige Änderungen der coronaren Durchblutung. In einigen Fällen nimmt die coronare Durchblutung unter der Reizung sogar ab.

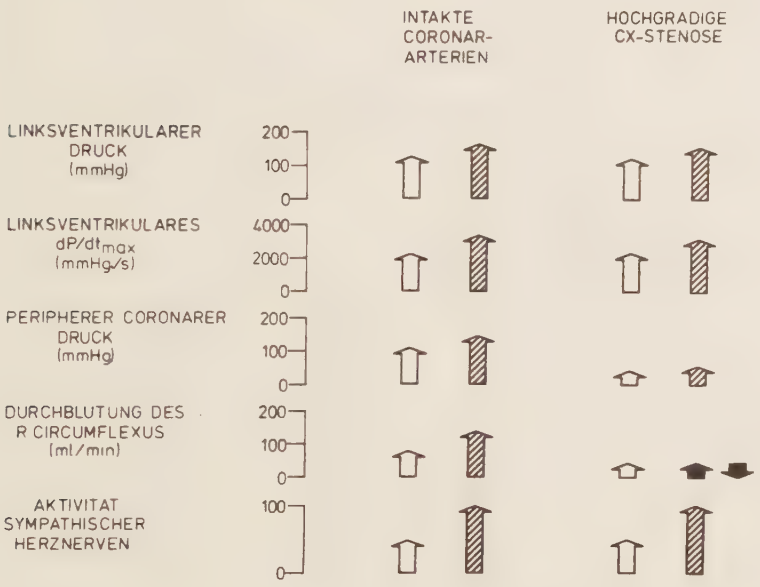

Abb. 10: Mittelwerte der hämodynamischen Parameter (N=14) und der Aktivität des Herzsympathikus (N=10) in der Ausgangslage (offene Pfeile) und nach supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. (schraffierte Pfeile) einerseits bei intakten Coronararterien und andererseits bei hochgradiger Stenose.
Der mittlere Perfusionsdruck, der durch die Stenose auf ca. 50% reduziert wird, nimmt bei Reizung proportional zur Ausgangslage noch zu, während die Coronardurchblutung nur geringfügig ansteigt oder sogar absinkt (ausgefüllte Pfeile).

Berechnungen des enddiastolischen distalen Coronarwiderstandes (Abb. 11) ergeben unter dem Einfluß supramaximaler Nervenreizung eine Widerstandsabnahme bei intakten Coronararterien und eine Widerstandszunahme bei Vorliegen einer hochgradigen CX-Stenose.

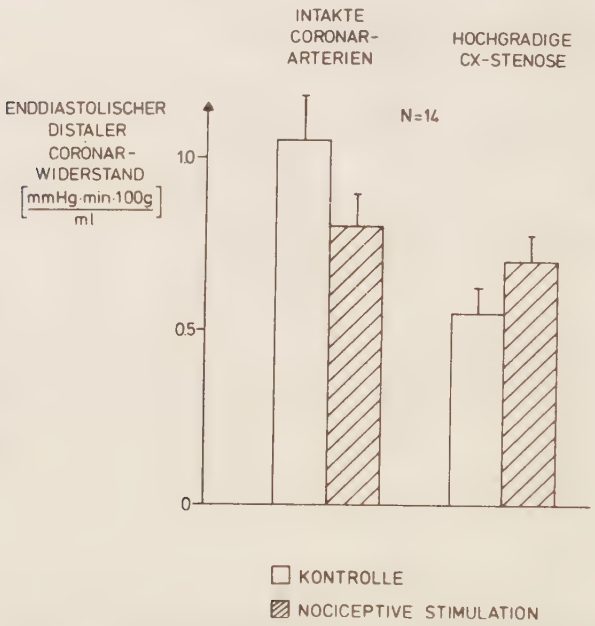

Abb. 11: Reaktionen des enddiastolischen distalen Coronarwiderstandes auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. Bei intakten Coronararterien nimmt der Widerstand ab, bei hochgradiger CX-Stenose nimmt er indessen zu ($p=0.00006$). Als Folge der Stenose selbst wird der Widerstand bereits auf etwa die Hälfte reduziert.

Entsprechend der gesteigerten Stoffwechselaktivität nimmt bei elektrischer Nervenreizung die Aufnahme energiereicher Metabolite zu (Abb. 12). Dies zeigt sich in einer Zunahme der myokardialen Laktataufnahme. Bei Vorliegen einer hochgradigen CX-Stenose nimmt unter der Reizung die myokardiale Laktataufnahme hingegen ab. Drei der 14 Hunde zeigen sogar eine Netto-Laktatproduktion (avD_{Laktat}=negative Werte), d.h. der Herzmuskel nimmt im Nettoeffekt kein Laktat mehr auf,

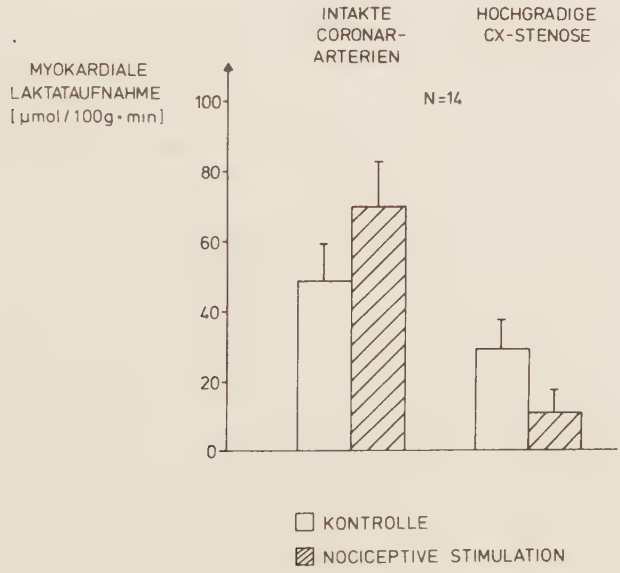

Abb. 12: Reaktionen der myokardialen Laktataufnahme auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. Bei intakten Coronararterien nimmt die Laktataufnahme signifikant zu; bei Vorliegen einer CX-Stenose nimmt die Laktataufnahme des poststenotischen Myokards signifikant ab ($p=0.00006$).

sondern er setzt es als Endprodukt eines anaeroben Stoffwechselweges zur Gewinnung energiereicher Verbindungen frei.

Die gerichteten Änderungen des enddiastolischen Coronarwiderstandes und der myokardialen Laktataufnahme werden nicht erst durch die Mittelung der Effekte über alle Versuchstiere sichtbar, sondern treffen für jedes der untersuchten Tiere zu.

Fünf Hunde mit Chinidin-Injektion (s. S.20) zeigen folgende hämodynamischen Reaktion:

Tab. 1: Linksventrikulärer Spitzendruck, dP/dt_{max} und Herzfrequenz vor und während supramaximaler elektrischer Reizung (NS) des N. peron. superfic. mit intakten Coronararterien und mit hochgradiger CX-Stenose. Die Wirkung des Alpha-Rezeptorblockers Chinidin zeigt die rechte Spalte.

	INTAKTE CORONARARTERIEN		HOCHGRADIGE CX-STENOSE		HOCHGRADIGE CX-STENOSE + CHINIDIN	
	Kontrolle	NS	Kontrolle	NS	Kontrolle	NS
LINKSVENTRIKULARER DRUCK (mmHg)	134±6	*166±10*	130±8	*167±9*	109±13	*130±13*
LINKSVENTRIKULARES dP/dt_{max} (mmHg/s)	2285±270	*3230±478*	2263±191	*3312±309*	1900±220	*2670±97*
HERZFREQUENZ (1/min)	190±12	*202±12*	184±9	*204±11*	176±9	*193±8*

Die Berechnungen der coronaren Widerstände ergeben eine Abnahme der Widerstände um 30% unter Kontrollbedingungen, eine Zunahme um 10% bei hochgradiger Stenose und wieder eine Abnahme um 27% nach der Injektion von Chinidin.

c) Opiat-Analgesie

Den Ergebnissen dieses Abschnittes liegen Experimente an sechs Hunden mit hochgradiger CX-Stenose zugrunde. Die Abb. 13 zeigt die charakteristischen Registrierungen vom Herzsympathikus eines Tieres dieser Gruppe. Vor Beginn der Analgesie (A) beantwortet der Herzsympathikus die elektrische Reizserie reflektorisch mit zwei deutlich ausgeprägten Entladungssalven, wobei der nociceptive C-Reflex mächtiger als der A-Reflex ist. Sieben Minuten nach intravenöser Injektion (B) des Neuroleptanalgetikums Fentanyl^{R} (27 µg/kg) sind beide Reflexkomponenten - insbesondere die späte - erheblich kleiner und ihre Latenzzeiten länger. Sowohl die Depression als auch die Verzögerung des gesamten somato-sympathischen Reflexes werden sieben Minuten nach i.v. Injektion des Antidots Naloxon (Narcanti^{R}, 60 µg/kg) fast vollständig aufgehoben (C).

Wenn als Kriterium wieder der Flächenvergleich der gemittelten, gleichgerichteten Reflexantwort gewählt wird, dann erhält man folgendes Verhältnis: 126% (A), 48% (B), 108% (C). Die hier am Einzeltier beobachtete Relation von analgetischer Reflexdepression und antagonistischer Reaktivierung trifft für die gesamte Versuchsgruppe zu (s.u. S.45). Unterschiede hingegen zeigen sich in der Beeinflussung des A- und C-Reflexes durch Fentanyl^{R}. In Abb. 13 ist zwar der C-Reflex stärker als der A-Reflex von der Analgesie betroffen, aber bei anderen Hunden unterdrückt Fentanyl^{R} prozentual gleichermaßen sowohl den A- als auch den C-Reflex.

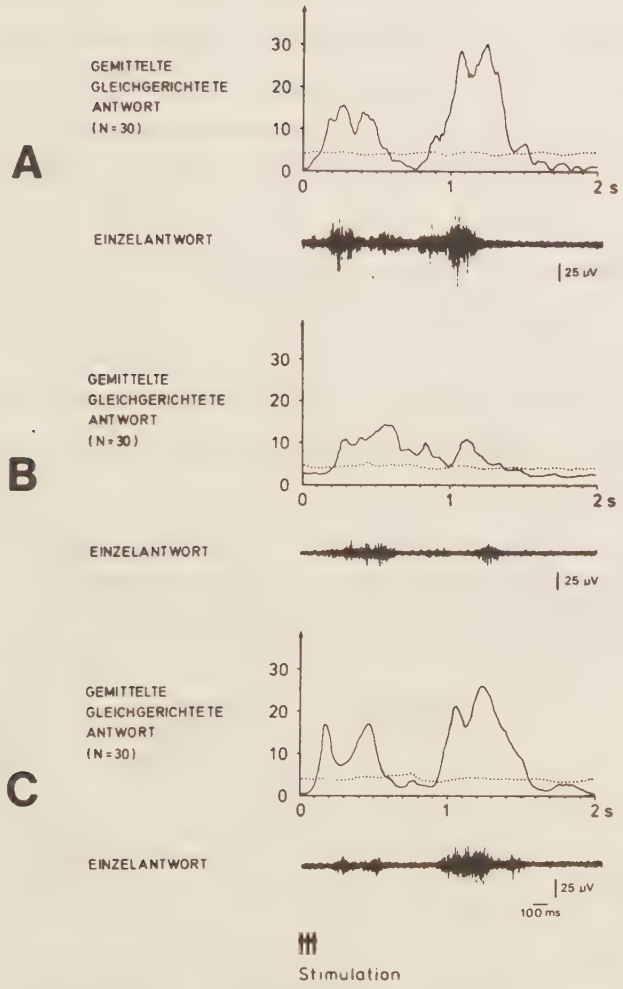

Abb. 13: Gemittelte, gleichgerichtete somato-sympathische Reflexe und Originalregistrierungen der Massenentladungen eines Mehrfaserbündels des Herzsympathikus nach supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. Hochgradige CX-Stenose. Kontrollaktivität punktiert. Die drei Pfeile markieren die Reizserie.

A: Vor Analgesie.

B: Sieben Minuten nach i.v. Injektion von Fentanyl^{R} (27 µg/kg).

C: Sieben Minuten nach i.v. Injektion von Naloxon (60µg/kg). Die Injektion des Neuroleptanalgetikums liegt insgesamt eine halbe Stunde zurück.

Ob das Anlagetikum selektiv auf eine der beiden Reflexkomponenten wirkt, ließe sich entscheiden, wenn vor der Injektion von Fentanyl^{R} der A-Reflex immer deutlich vom C-Reflex getrennt wäre. Aber diese Voraussetzung ist bei den sechs Hunden der Versuchsgruppe nicht in jedem Falle erfüllt.

Das verwendete Analgetikum beeinflußt die hämodynamische Ausgangslage praktisch nicht (vgl. Tab. 1, Kontrollwerte der linken und mittleren Spalte). Die durch supramaximale Reizung des N. peron. superfic. erzielten Steigerungen (kursiv) des linksventrikulären Druckes, des dP/dt_{max} und des peri-

Tab. 2: Linksventrikulärer Spitzendruck, dP/dt_{max}, mittlerer coronarer Perfusionsdruck, und mittlere coronare Durchblutung des R. circumflexus vor und während supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. Hochgradige CX-Stenose. Die analgetischen Wirkungen von Fentanyl^{R} zeigt die mittlere, die Wirkungen des Naloxons die rechte Spalte.

	HOCHGRADIGE CX-STENOSE		HOCHGRADIGE CX-STENOSE + FENTANYL		HOCHGRADIGE CX-STENOSE + FENTANYL + NALOXON	
	Kontrolle	NS	Kontrolle	NS	Kontrolle	NS
LINKSVENTRIKULARER DRUCK (mmHg)	121±6	*153±6*	123±5	*140±3*	135±6	*159±8*
LINKSVENTRIKULARES dP/dt_{max} (mmHg/s)	2597±379	*3769±409*	2355±295	*2932±308*	2876±309	*3556±381*
PERIPHERER CORONARER DRUCK (mmHg)	38±6	*51±8*	39±6	*45±6*	45±8	*54±9*
DURCHBLUTUNG DES R CIRCUMFLEXUS (ml/min)	37±8	*47±9*	39±12	*48±11*	57±11	*59±10*

pheren coronaren Druckes gehen nach Injektion von Fentanyl^{R} deutlich zurück. Ähnliches gilt für die Herzfrequenz (in Tab. 1. nicht enthalten, vgl. aber Abb. 17). Eine Ausnahme bildet die coronare Durchblutung: Sie wird im Falle einer hochgradigen CX-Stenose durch nociceptiv-reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus ohnehin nur mäßig - wenn überhaupt - erhöht und durch Fentanyl^{R}-Analgesie quantitativ nicht herabgesetzt.

Tab. 2 (rechte Spalte) zeigt außerdem, daß bereits nach der Injektion von Naloxon die Werte für alle hier aufgeführten hämodynamischen Parameter - ausgenommen die Herzfrequenz (s. Abb. 17) - größer werden, und daß der nociceptiv-reflektorische Antrieb des Herzsympathikus eine zusätzliche Steigerung bewirkt. Indessen ergibt die Betrachtung der Differenzen zwischen den Werten während der Nervenreizung, daß diese in der rechten Spalte kleiner als in der linken sind.

Mit anderen Worten: Nach Naloxon werden die Niveau-Unterschiede der hämodynamischen Ausgangslage (linke Spalte) nicht wieder erreicht.

Berechnungen des enddiastolischen distalen Coronarwiderstandes (Abb. 14) ergeben eine Abnahme, wenn die elektrische Reizung des N. peron. superfic. in Fentanyl^{R}-Analgesie erfolgt. Naloxon hebt diesen Effekt vollständig auf.

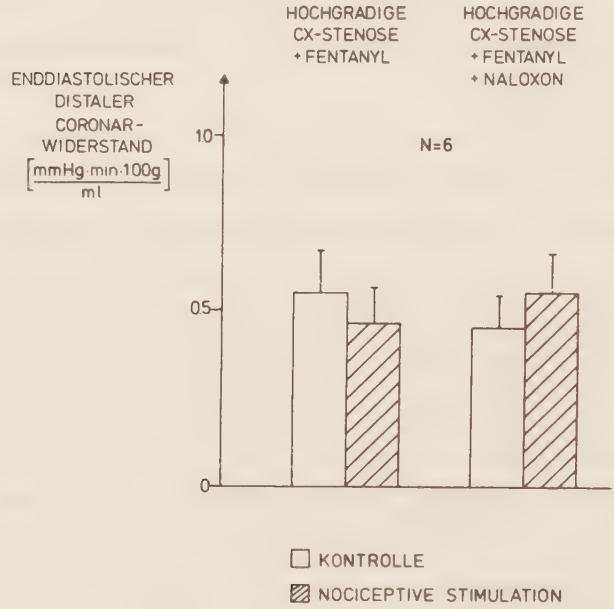

Abb. 14: Reaktionen des enddiastolischen distalen Coronarwiderstandes auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. Hochgradige CX-Stenose.
Linkes Säulenpaar: Nach Fentanyl^{R} nimmt der Widerstand ab.
Rechtes Säulenpaar: Nach Naloxon nimmt der Widerstand zu.

Die myokardiale Laktataufnahme hingegen steigt unter Analgesie an (Abb. 15). Auch hier wirkt Naloxon antagonistisch.

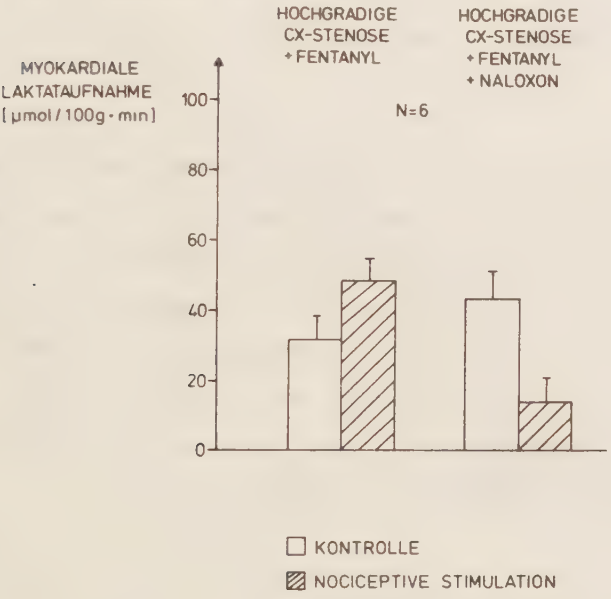

Abb. 15: Reaktionen der myokardialen Laktataufnahme auf supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. Hochgradige CX-Stenose.
Linkes Säulenpaar: Nach Fentanyl^{R} nimmt die Laktataufnahme zu.
Rechtes Säulenpaar: Nach Naloxon nimmt die Laktataufnahme ab.

Auf Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde wegen der Stichprobengröße (N=6) verzichtet. Die gerichteten reziproken Beeinflussungen des Coronarwiderstandes und der Laktataufnahme durch die Injektion von Fentanyl^{R} und Naloxon zeigen jedoch auch in dieser Versuchsgruppe einheitlich alle Tiere.

Zwei Hunde mit Fentanyl^{R}-Injektion und direkter Sympathikusreizung (s. S.20) zeigen unter der Reizung vergleichbare Steigerungen des linksventrikulären Druckes, des dP/dt_{max}, der Herzfrequenz und Änderungen der coronaren Widerstände. Auch hier steigt nach hochgradiger Stenosierung der CX-Arterie unter der Reizung der coronare Widerstand an. Dieser Widerstandsanstieg kann durch Fentanyl^{R} jedoch nicht verhindert werden.

III.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Insgesamt liefert die vorliegende Arbeit folgende Resultate:

1.) Die supramaximale elektrische Reizung des ipsilateralen N. peron. superfic. steigert die efferente Sympathikusaktivität zum Herzen im Vergleich zur Kontrollperiode um 96±15%. Die hochgradige Stenose verändert den Grad der reflektorischen Aktivierung mit 101±15% nur unbeträchtlich. Die Injektion von Fentanyl^{R} drückt die reflektorische Aktivierung auf 33±5%. Naloxon antagonisiert diesen Effekt und bringt das Maß der Aktivierung mit 85±8% wieder annähernd auf das Ausgangsniveau zurück.

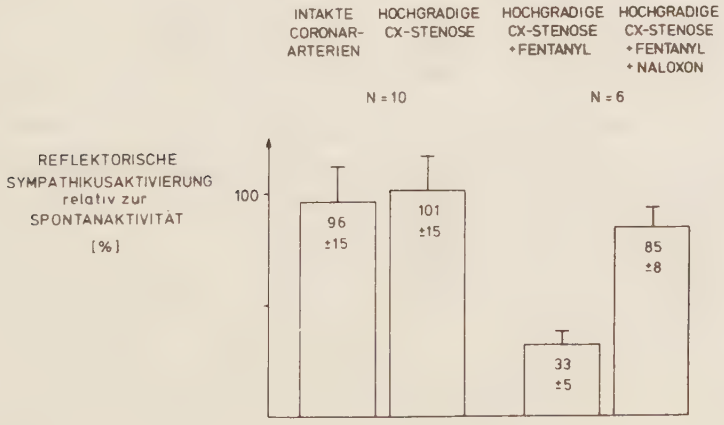

Abb. 16: Reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus. Zur Berechnung der relativen Aktivierung wird die Spontanaktivität vor Beginn der supramaximalen elektrischen Reizung des N. peron. superfic. in Beziehung gesetzt zur Aktivität während der Reizung. Nach Fentanyl^{R} beträgt die Aktivierung nur noch 33±5%, nach Naloxon steigt sie wieder auf 85±8%.

2.) Die reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus durch nociceptive Impulse steigert die globalen hämodynamischen Parameter linksventrikulärer Druck, das dP/dt_{max} und die Herzfrequenz. Bei intakten Coronararterien und hochgradiger CX-Stenose sind Ausgangslage und Ausmaß der reflektorischen Steigerung dieser Parameter erwartungsgemäß vergleichbar. Abb. 17 faßt die globalen hämodynamischen Parameter in der Mittelung über alle Tiere zusammen. Abgesehen von der nur mäßigen Herzfrequenzzunahme unter Fentanyl^{R} ist der nociceptiv-reflektorische Einfluß des Herzsympathikus auf die hämodynamischen Parameter unter allen Bedingungen sehr effektiv. Nach Naloxon verschiebt sich die hämodynamische Ausganslage bereits unter Kontrollbedingungen zu höheren Werten. Die durchschnittlichen Differenzen zwischen den Werten der Kontrolle und denen unter der Nervenreizung (NS) stehen in den schraffierten Säulen. Ein Vergleich der Differenzen zeigt, daß nach Naloxon die Steigerung der globalen hämodynamischen Parameter geringer ausfällt als in der hämodynamischen Ausgangslage (zweite Spalte).

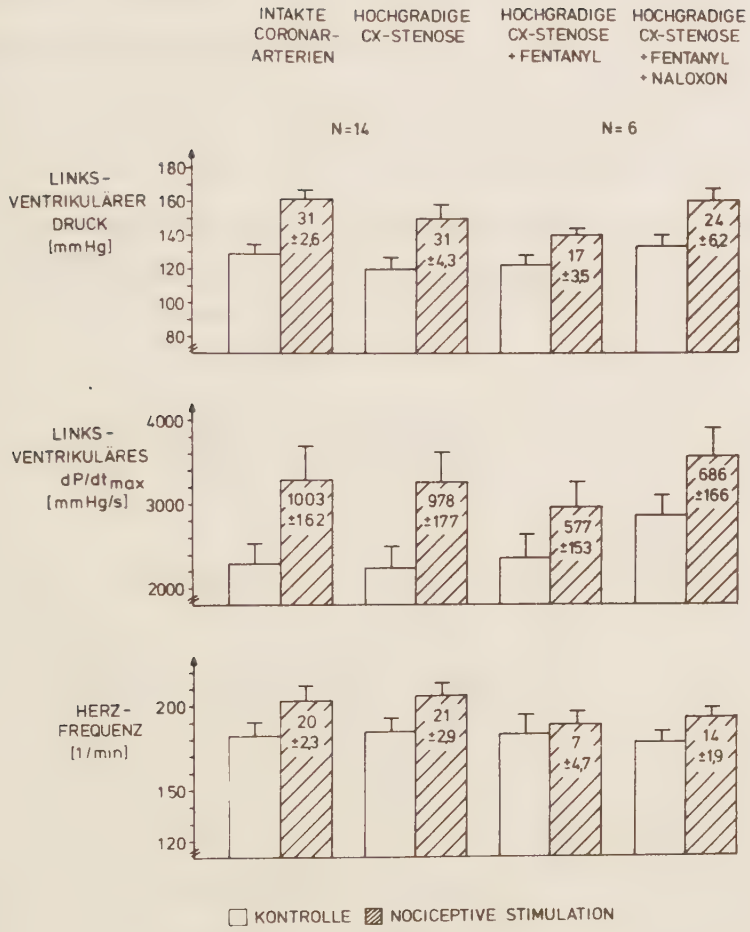

Abb. 17: Linksventrikulärer Druck, dP/dt_{max} und Herzfrequenz vor (offene Säulen) und während (schraffierte Säulen) supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. unter vier experimentellen Bedingungen. In die schraffierten Säulen sind die durchschnittlichen Steigerungen der Funktionen unter der Reizung eingetragen worden.

3.) Im Coronarwiderstand und in der myokardialen Laktataufnahme zeigen sich nach supramaximaler elektrischer Reizung des N. peron. superfic. systematische Unterschiede (Abb. 18). Während bei intakten Coronararterien der Coronarwiderstand um 22±3% abnimmt und die Laktataufnahme um 69±16% zunimmt, kehrt sich diese Beziehung - wie bereits in absoluten Werten gezeigt worden ist - bei hochgradiger Stenose um: Der Widerstand steigt um 30±9%, und die Laktataufnahme sinkt um 48±6%. Die Injektion von Fentanyl[R]

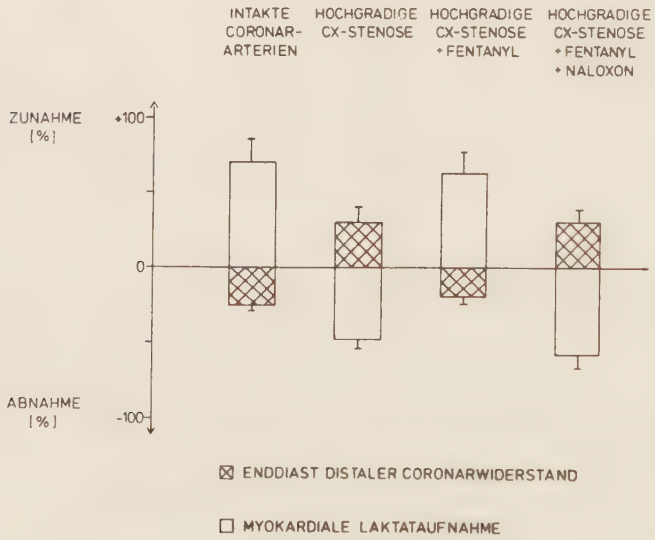

Abb. 18: Darstellung der prozentualen Änderungen des Coronarwiderstandes und der myokardialen Laktataufnahme. Die gerichteten Änderungen (Zu- bzw. Abnahmen) sind grundsätzlich reziproker Art und ihr prozentuales Ausmaß ist für die beiden Variablen "Coronarwiderstand" und "Laktataufnahme" in allen Bedingungen gleich bzw. vergleichbar.

führt wiederum zu einer Abnahme des Widerstandes um 17±4% und zu einer Steigerung der Laktataufnahme um 64±15%, ein Ergebnis, dessen Tendenz dem entspricht, das bei intakten Coronararterien zu beobachten ist. Der Opiat-Antagonist Naloxon bewirkt sodann eine coronare Widerstandszunahme von 31±8% und eine Abnahme der Laktataufnahme um 58±11% (*). Insgesamt zeigt die in der Abb. 18 gewählte Art der Darstellung die systematische Reziprozität zwischen den Änderungen der Coronarwiderstände und denen der Laktataufnahme unter den gewählten Versuchsbedingungen.

*) Drei Hunde aus der Gruppe "Hochgradige CX-Stenose" und ein Hund aus der Gruppe "Naloxon", die eine Netto-Laktat produktion zeigen, die nicht mehr nur als Abnahme der Laktataufnahme zu werten ist, werden bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

IV. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führen zu folgenden Schlußfolgerungen: 1.) Somato-sensible Impulse eines Hautnerven, ausgelöst durch supramaximale elektrische Reizung, aktivieren den Herzsympathikus reflektorisch. 2.) Diese somato-sympathischen Reflexe führen zu einer Steigerung der Herzarbeit, die von einer stärkeren Durchblutung des Myokards nur dann begleitet wird, wenn die Coronararterien intakt sind. Liegt hingegen eine hochgradige Stenose einer Coronararterie vor, dann ändert sich die Durchblutung im poststenotischen Areal kaum noch, unter Umständen nimmt sie sogar ab, weil es zu einer Coronarkonstriktion kommt, die metabolisch nicht mehr ausgeglichen wird. Als Folge entwickelt sich im betroffenen Herzmuskelgewebe eine Ischämie. 3.) Fentanyl^{R} wirkt insofern kardio-protektiv, als es den somato-sympathischen Reflex zentral dämpft und damit den vasokonstriktorischen Effekt der Reizung und die Entstehung einer myokardialen Ischämie verhindert. Da Naloxon die Effekte des Fentanyls^{R} antagonisiert, müssen kutane nociceptive Impulse bei bestehender Coronarstenose als auslösender Faktor für die Vasokonstriktion betrachtet werden.

IV.1 Kritische Einordnung der supramaximalen elektrischen Hautnervenreizung

Zunächst bestätigt die Arbeit, daß elektrische Hautnervenreizung, wie verschiedene andere Reizformen (z.B. mechanische,

thermische, chemische oder auch die vermutlich schmerzhafte Bewegung arthritischer Kniegelenke (Lit.s.o.)), die Sympathikusaktivität unspezifisch in unterschiedlichem Ausmaß steigern. Methodisch hat die elektrische Hautnervenreizung den Vorteil, daß bei supramaximalen Reizstärken die synchrone Erregung nociceptiver C-Afferenzen zuverlässig erfaßt wird und in der Regel zeitlich ziemlich genau einer entsprechenden Komponente des somato-sympathischen Reflexes zugeordnet werden kann. Die vorausgehende Erregung der nur zum Teil nociceptiven A-Fasergruppe ist wegen ihrer niedrigen elektrischen Reizschwelle unvermeidlich. Allerdings könnte ihre reflektorische Wirkung auf den Herzsympathikus beispielsweise durch lokale Abkühlung des Nervenstammes in ähnlicher Weise ausgeschaltet werden wie bei isolierten C-Reflexen des Rückenmarkes (Haase et al., 1956). Dabei müßte jedoch in Kauf genommen werden, daß der Kälteblock im Laufe der Zeit auch die Erregungsweiterleitung der C-Fasergruppe in Mitleidenschaft zieht und somit deren reflektorische Wirksamkeit abschwächt. Nach eigener Meinung kann auf die Isolierung der nociceptiven C-Komponente des somato-sympathischen Reflexes verzichtet werden, wenn sie sich in seinem Gesamtbild nach Reizstärke und Latenz hinreichend genau der C-Welle des peripheren Summenaktionspotentials zuordnen läßt. Diese Voraussetzung wird bei supramaximaler Nervenreizung erfüllt. Demnach ist es zulässig, für die anschließenden Punkte vorzugsweise den reflektorischen Einfluß nociceptiver Impulse auf den Herzsympathikus im Auge zu behalten.

IV.2 Der pathophysiologische Einfluß supramaximaler elektrischer Hautnervenreizung auf das Herz mit stenosiertem Coronargefäßsystem

Die auf S.8 ausgesprochene Erwartung, daß der nociceptiv-reflektorische Antrieb für den Herzsympathikus im Falle einer bereits vorliegenden hochgradigen Coronarstenose distal von ihr zu einer Vasokonstriktion und einer damit einhergehenden Verminderung der Coronardurchblutung führen müßte, wird durch die Ergebnisse bestätigt. Weil es sich hierbei um eine weiterführende Aussage der Arbeit handelt, ist jetzt klarzustellen, daß sich die Gefäßwiderstände infolge der nociceptiv-reflektorischen Sympathikusaktivierung tatsächlich ändern.

a) coronare Konstriktion

Der coronare Widerstand wird vom Perfusionsdruck, der extravasalen Kompression, metabolischen Faktoren und neuronalen Faktoren bestimmt. In der vorliegenden Arbeit kann der Widerstandsanstieg auf eine über adrenerge Rezeptoren vermittelte coronare Konstriktion zurückgeführt werden.

1.) Die coronare Vasomotion wird nicht aus den absoluten Durchblutungsänderungen, sondern aus den coronaren Widerständen erschlossen. In diese Widerstandsberechnungen gehen sowohl der Perfusionsdruck als auch die coronare Durchblutung ein. Unterhalb ca. 50 mmHg stehen Pefusionsdruck und corona-

re Durchblutung in einem linearen Zusammenhang, d. h. daß sich in diesem Druckbereich der coronare Widerstand wie ein Ohmscher Widerstand verhält (Mosher et al., 1964). Infolge des konstanten Verhältnisses können die Änderungen des Coronarwiderstandes nicht auf Änderungen des Perfusionsdruckes zurückgeführt werden.

2.) Der mechanische Druck des kontrahierenden Myokards auf die Coronargefäße beeinflußt die coronaren Widerstände (Raff, et al., 1972; Übersicht bei Feigl, 1983). Diese extravasale Kompression wird von Downey und Kirk (1975) sowie Munch und Downey (1980) mit dem Bild der "coronaren Wasserfälle" beschrieben. Dieses Bild besagt, daß durch die Verwendung des coronar-venösen Druckes ein größerer Druckgradient als treibende Kraft der Coronardurchblutung angenommen wird, als durch Aortendruck und intramyokardialen Druck tatsächlich gegeben ist. So lassen sich Änderungen der coronaren Gefäßwiderstände zwar berechnen, die scheinbar auf einer Vasomotion beruhen, aber in Wirklichkeit erhöht sich nur der intramyokardiale Druck infolge eines linksventrikulären Druckanstieges bei Sympathikusaktivierung (Bellamy, 1980). Die eigene Arbeit vermeidet die Gefahr einer solchen Fehlinterpretation dadurch, daß sie nur enddiastolische Widerstände berechnet und nicht solche aus dem mittleren coronaren Perfusionsdruck und der mittleren Durchblutung der CX-Arterie. Der enddiastolische Ventrikeldruck ändert sich nämlich während der Nervenreizung nicht, so daß der Einfluß der extravasalen Kompression vernachlässigt werden kann.

3.) Die Coronardurchblutung ist nicht nur von der treibenden

Kraft, d.h. dem intravasalen Druckgradienten und der extravasalen Kompression abhängig, sondern verfügt auch über eine Autoregulation, die mechanische und metabolische Komponenten besitzt. Bei intakten Coronargefäßen gelten lokale, metabolische Faktoren als wesentliche Mediatoren der Coronardurchblutung. Der metabolische Mechanismus äußert sich in einer massiven Vasodilatation des coronaren Gefäßbettes bei Steigerung der Herzarbeit.

Nach hochgradiger Stenose einer Coronararterie wird das poststenotische coronare Gefäßbett kompensatorisch weit gestellt. Der Verlust der Coronarreserve äußert sich in der vorliegenden Arbeit in einer postokklusiven reaktiven Hyperämie von nur noch 15±4%. Die verantwortlichen Faktoren für die Vasodilatation sind weitestgehend unbekannt. Sicher ist jedoch, daß auch unter einer hochgradigen Stenose das poststenotische Gefäßbett nicht maximal dilatiert ist (Panteley et al., 1985; Aversano und Becker, 1985; Canty und Klocke, 1985). Es ist denkbar, daß ein Alpha-adrenerger Tonus (Buffington und Feigl, 1981; Heusch et al., 1985) oder vasokonstriktorisch wirkende Metabolite wie Leukotriene oder Prostaglandine (Michelassi et al., 1982; Berger et al., 1976) dem entgegenwirken.

4.) Adrenerge Mechanismen zur Regulation des coronaren Gefäßbettes sind auch dann noch vorhanden, wenn die Coronarreserve durch eine mittelgradige Coronarstenose teilweise (Buffington und Feigl, 1981), oder durch eine hochgradige Stenose völlig ausgeschöpft ist (Heusch und Deussen, 1983), bzw. wenn die Gefäße durch Adenosin maximal dilatiert sind

(Johansen et al., 1982; Vlahakes et al., 1982).

Chinidin, das unspezifisch Alpha-Rezeptoren blockiert (Nelson et al., 1974; deZoeten et al., 1983; Motulsky, 1984), verhindert den coronaren Widerstandsanstieg, obwohl die supramaximale Nervenreizung dabei zu einer vergleichbaren Steigerung des linksventrikulären Druckes und der Herzfrequenz führt. Als Erklärung für den Widerstandsanstieg kommt somit nur eine sympathische Alpha-adrenerge Vasokonstriktion in Betracht.
Es kann also mit ziemlicher Sicherheit davon ausgegangen werden, daß die nociceptiv-reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus bei einer schon vorliegenden hochgradigen Stenose zur Vasokonstriktion im poststenotischen Myokard führt.
Die nächstliegende Frage heißt dann, ob es infolgedessen zu einer Myokardischämie kommt, die auch sicher nachweisbar ist.

b) myokardiale Ischämie

Die klassische Vorstellung über die Auslösung einer akuten Myokardischämie bei physischer oder psychischer Belastung geht von der Annahme aus, daß die hochgradige Coronarstenose die dilatatorische Coronarreserve ausschöpft und damit eine aktive Vasomotion unmöglich macht. Bei sympathischer Aktivierung wird die über Beta-Rezeptoren angeregte Herzarbeit nur noch von einer druckpassiven Steigerung der Coronar-

durchblutung begleitet, die durch Erhöhung der extravasalen Kompression und Verkürzung der Diastolenzeit zudem noch eingeschränkt wird. Im betroffenen poststenotischen Areal ergibt sich dadurch hinsichtlich der zu leistenden Arbeit ein akutes Mißverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot; als Folge entsteht eine Ischämie (Rutishauser et al., 1973; Kraupp, 1977; Roskam, 1977).
Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf bei sympathischer Aktivierung nicht nur durch eine Bedarfserhöhung des Myokards entstehen kann, sondern auch durch eine Verminderung des Sauerstoffangebotes, ausgelöst durch eine Alpha-adrenerge Drosselung der Coronardurchblutung; auch unter dieser Bedingung entsteht eine Myokardischämie (Mudge et al., 1979; Heusch und Deussen, 1983).

Unter Ischämiebedingungen wird der Stoffwechsel zur Gewinnung energiereicher Phosphate vom aeroben auf den energetisch ungünstigeren anaeroben Stoffwechselweg umgestellt, der durch Netto-Laktatproduktion angezeigt wird (Bretschneider, 1961). Die vorliegende Arbeit weist eine Netto-Laktatproduktion in jenen drei Fällen nach, bei denen - durch günstige Lage des Katheters im Sinus coronarius - vermutlich selektiv das poststenotische ischämische Myokard drainiert wird. In der Mehrzahl der Fälle ist im Sinus coronarius jedoch nur venöses Blut zu gewinnen, das dem gesamten linken Ventrikel entstammt, also auch dem nicht von der CX-Arterie versorgten und damit auch nicht ischämischen Myokard. Unter

diesen Bedingungen kann sich eine auf lokalem Gebiet mit Netto-Laktatproduktion abspielende Ischämie, auch wenn nur 10% des Gesamtmyokards betroffen sind, im gemischten coronarvenösen Blut als signifikante Abnahme der Laktataufnahme zeigen (Opie et al., 1973).

Sowohl die Netto-Laktatproduktion als auch die signifikante Abnahme der Laktataufnahme werden in der vorliegenden Arbeit als Indizien einer myokardialen Ischämie gewertet. Ob die Ischämie nur aus einem durch die Coronarkonstriktion gedrosseltem Sauerstoffangebot resultiert, oder ob sich durch die gesteigerte Herzarbeit ein regionales Sauerstoffungleichgewicht ergibt, das zu der Ischämie beiträgt, kann mit dem hier gegebenen Versuchsansatz nicht geklärt werden. Immerhin tritt nach Fentanyl^{R}, das die coronare Vasokonstriktion verhindert, auch keine Ischämie mehr auf, - und das, obwohl die Herzarbeit noch beträchtlich zunimmt.

Möglicherweise wird für bestimmte Herzmuskelbereiche die tatsächliche Schwere der myokardialen Ischämie noch unterschätzt, solange diese nur aus dem globalen, metabolischen Indikator Laktat rückgeschlossen wird. Die Ischämie subendokardialer Herzmuskelschichten kann nämlich zusätzlich noch durch die Umverteilung der Coronardurchblutung in subepikardiale Schichten - im Sinne eines transmuralen "Stealphänomens" - stärker ausfallen, als dies für das gesamte ischämische Areal angenommen wird (Gallagher et al., 1982).

Die außerordentliche Schädlichkeit einer sympathisch ausgelösten Myokardischämie für die Funktion des Gesamtherzen zeigt sich auch in einer elektrischen Instabilität des Herz-

muskelgewebes, die bis zum plötzlichen Herztod führen kann (Lombardi et al., 1983, Übersicht auch bei Bender, 1979). Nach eigener Beobachtung treten bei einigen Tieren unter der nociceptiven Reizung Extrasystolen auf (Siehe z.B. Originalregistrierungen S.29 u. 32), in zwei Fällen sogar tödliches Kammerflimmern. Es bleibt festzuhalten, daß die nociceptiv-reflektorische Aktivierung des Sympathikus beim anästhesierten Hund eine hinreichende Bedingung darstellt, um eine Myokardischämie bis hin zum plötzlichen Herztod in Gang zu setzen. Das kann bedeuten, daß die unter Ruhebedingungen asymptomatische Coronarstenose solange unauffällig, ja möglicherweise sogar unentdeckt bleibt, bis ein akuter Schmerz die Sympathikusaktivität steigert, und damit zu einer unter Umständen lebensbedrohlichen Situation führt.

IV.3 Die Bedeutung der nociceptiven Impulse für die Auslösung der Herzschädigung

Aus klinischer Beobachtung ist bekannt, daß Opiate praktisch nur Schmerzempfindungen abschwächen oder sogar aufheben, andere somato-sensible Modalitäten hingegen kaum beeinflussen (Zieglgänsberger et al., 1981). Das spricht für eine Substratspezifität dieser Analgetika. Auch Tierexperimente weisen in diese Richtung: Koll et al. (1963) schließen aus ihren Ergebnissen auf eine prädilektive Morphinwirkung am nociceptiven Beugereflex, und Niv und Whitwam (1983) und Sato (1983) berichten über eine selektive Unterdrückung der C-Komponente somato-sympathischer Reflexe durch Fentanyl^{R}

resp. Morphin. Aus der eigenen Arbeit ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine prädilektive oder selektive Pharmakodynamik von Fentanyl^{R}. Dieser scheinbare Widerspruch läßt sich jedoch aufheben, wenn man zum einen bedenkt, daß die rein subjektive Schmerzempfindung nur von Strukturen ausgehen kann, die entweder zur Achse des nociceptiven Systems im Zentralnervensystem gehören oder wenigstens Zugang finden. Zum anderen ist zu berücksichtigen, daß zumindest in den Experimenten von Sato (1983) die selektive Opiatwirkung nur dann zu sehen ist, wenn der somato-sympathische Reflex in Schwellennähe der nociceptiven Komponente ausgelöst wird. Im Gegegsatz dazu handelt es sich bei den kardialen Sympathikusreflexen der eigenen Untersuchungen um solche, die mit dem Mehrfachen jener Reizstärke hervorgerufen werden, die für das Auftreten der C-Welle im Summenaktionspotential notwendig sind. Durch diesen somato-sensiblen Antriebsüberschuß vermeidet man zwar krasse Schwankungen der Reflexstärke, aber dafür nimmt man in Kauf, daß womöglich die besondere Empfindlichkeit nociceptiver Reflexkomponenten gegenüber einem Opiat-Agonisten maskiert wird.

Der therapeutisch wichtige Punkt in der vorliegenden Arbeit ist aber nicht die Frage nach einer selektiven oder prädilektiven Opiatwirkung, sondern die Tatsache, daß schon therapeutische Dosen von Fentanyl^{R} genügen, um die ncciceptiv-reflektorische Aktivierung des Herzsympathikus soweit zu drosseln, daß die coronare Vasokonstriktion aufgehoben wird. Bei dieser kardio-protektiven Wirkung des Neuroleptanalgetikums handelt es sich offensichtlich nicht um einen Angriff an

adrenergen Rezeptoren des coronaren Gefäßbettes, denn der vasokonstriktorische Effekt, den auch die elektrische Reizung des Herzsympathikus hat, wird durch Fentanyl^{R} nicht verhindert. Demnach darf man davon ausgehen, daß die kardioprotektive Wirkung eher die Folge einer Desaktivierung der synaptischen Umschaltungen eines Gemisches somato-sensibler und nociceptiver Impulse ist. Der Gesichtspunkt, daß ein zentral wirkendes Analgetikum nicht nur die Schmerzempfindung (beim Menschen) aufhebt, sondern auch den zentralen nociceptiven Antrieb für somato-sympathische Reflexbahnen des Herzsympathikus desaktiviert, macht verständlich, warum es bei der coronaren Vasokonstriktion nicht so sehr auf die Stärke des Sympathikusreflexes, sondern mehr auf den vorgeschalteten nociceptiv-reflektorischen "Depolarisationsdruck" ankommt. Wird dieser durch Fentanyl^{R} abgeschwächt, dann kann zwar immer noch - wie die eigene Arbeit zeigt - ein Sympathikusreflex auftreten, vergleichbar dem nach Carotis-Okklusion (Heusch, 1985), aber jetzt ohne begleitende Vasokonstriktion der Coronargefäße.

Schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Ableitung von Mehrfaserbündeln des Herzsympathikus keine Auskunft über die Funktion einzelner Axone gibt. Bekannt ist allerdings, daß die sympathische Innervation des Herzens efferente Fasersysteme mit verschiedener funktioneller Bedeutung besitzt. Es gibt beispielsweise Efferenzen, deren elektrische Reizung selektiv zur coronaren Vasokonstriktion führt (Juhasz-Nagy und Szentivanyi, 1961). Die gleiche Wirkung hat auch die elektrische Reizung zentral-neuronaler Strukturen unter

Beta-Blockade (Guttermann et al., 1985; Bonham et al., 1985; Arthur et al., 1985, Brody, 1986). Die Autoren heben die besondere Bedeutung dieser Strukturen für die Verarbeitung nociceptiver Impulse hervor.

Nach eigener Meinung könnte von der nociceptiven Aktivierung oder der analgetischen Desaktivierung solcher Areale abhängen, welche Wirkungen der nachgeschaltete Herzsympathikus auf die Coronardurchblutung im poststenotischen Myokard hat.

V. Zusammenfassung

An 14 anästhesierten, vagotomierten Hunden wurden die Auswirkungen nociceptiver Impulse - ausgelöst durch supramaximale elektrische Reizung des N. peron. superfic. - auf die funktionelle Integrität eines Herzens mit intaktem und mit hochgradig stenosiertem Coronargefäßsystem untersucht.

Mit intaktem Coronargefäßsystem wird die nociceptiv-reflektorische Steigerung der Herzarbeit von einer Abnahme des coronaren Widerstandes um 22% begleitet. Durch diese coronare Vasodilatation wird die Coronardurchblutung beträchtlich gesteigert und auf diesem Wege eine ausreichende Versorgung des Herzmuskelgewebes mit Sauerstoff gewährleistet.

Nach hochgradiger Stenosierung des R. circumflexus, beurteilt anhand der Reduzierung der reaktiven Hyperämie des Gefäßes auf 15±4%, führt die Reizung nociceptiver Afferenzen bei vergleichbarer Aktivierung sympathischer Herznerven (ca. 100%) und bei vergleichbarer Steigerung der Herzarbeit (linksventrikulärer Druck, dP/dt_{max}, Herzfrequenz) nunmehr zu einer deletären Situation für das Herz. Durch die sympathische Aktivierung wird der coronare Widerstand jetzt um 30% gesteigert. Ursache ist, wie durch Chinidin gezeigt, eine über Alpha-adrenerge Rezeptoren vermittelte coronare Vasokonstriktion. Die damit verbundene Limitierung der coronaren Durchblutung führt im betroffenen poststenotischen Herzgewebe zu einer Diskrepanz zwischen dem für die zu leis-

tende Arbeit benötigtem Sauerstoffbedarf und dem durch die Coronarkonstriktion gedrosseltem Sauerstoffangebot. Das Resultat ist eine myokardiale Ischämie, die sich in einer Netto-Laktatproduktion und signifikanten Abnahme der Laktataufnahme um 48% äußert. Bei einigen Tieren führt die supramaximale Nervenreizung zu elektrischer Instabilität, die unter Stenose sogar bis zum plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern führen kann.

Die besondere Bedeutung nociceptiver Impulse an der Auslösung dieses Geschehens läßt sich durch eine pharmakologische Methode aufdecken. Die Injektion der analgetischen Substanz Fentanyl^{R} reduziert - mit signifikanter Naloxon-Reversibilität - den Betrag der nociceptiv-reflektorischen Sympathikusaktivierung von 100% auf 33%. Als Folge davon werden, obwohl die verbliebene Sympathikusaktivität den Blutdruck noch beträchtlich steigert, sowohl die coronare Vasokonstriktion als auch die myokardiale Ischämie verhindert.

Es wird angenommen, daß nociceptive Impulse durch eine besondere Verschaltung mit solchen sympathischen Strukturen, welche die Innervation des coronaren Gefäßbettes steuern, bei gleichzeitigem Vorliegen einer hochgradigen Coronargefäßstenose zu lebensbedrohlichen Herzfunktionsstörungen führen können.

VI. Literaturverzeichnis

Antoni, H. Funktion des Herzens. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.) Physiologie des Menschen, 22. Auflage, pp. 346-386, Berlin-Heidelberg-New York:Springer 1985.

Araki, T., Hamamoto, T., Kurosawa, M., Sato, A. (1980). Response of adrenal efferent nerve activity to noxious stimulation of the skin. Neurosci. Lett. 17, 131-135.

Arthur, J. M., Bonham, A. C., Gebhart, G. F., Marcus, M. L., Brody, M. J. (1985). Stimulation in the anteromedial hypothalamus in the area of the paraventricular nucleus produces coronary vasoconstriction. Fed. Proc. 622, 1239.

Aversano, T., Becker, L.C. (1985). Persistence of coronary vasodilator reserve despite functionally significant flow reduction. Am. J. Physiol. 248, H403-H411.

Bellamy, R. M. (1980). Calculation of coronary vascular resistance. Cardiovasc. Res. 14, 261-269.

Bender, F. Belastungsreaktionen in der Symptomatologie interner Erkrankungen. In: v. Eiff (Hrsg). Streß. Stuttgart-New York:Thieme 1979.

Berger, H.J., Zaret, B., Speroff, L., Cohen, L.S., Wolfson, S. (1976). Regional cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia in anesthetized dogs. Circ. Res. 38, 566-571.

Berne, R. M. (1958). Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation. Circ. Res. 6, 644-655.

Berne, R. M., De Geest, H.,Levy, M. N. (1965). Influence of the cardiac nerves on coronary restistance.
Am. J. Physiol. 208, 763-769.

Bonham, A.C., Arthur, J. M., Marcus, M. L., Gebhart, G. F., Brody, M. J. (1985). Lateral hypothalamus (LH) - A central site for neurally mediated coronary vasoconstriction.
Fed. Proc. 622, 1238.

Bovill, J. G., Sebel, P. S., Stanley, T. H. (1984). Opioid analgesics in anesthesia: With special reference to their use in cardiovascular anestesia.
Anestesiology 61, 731-755.

Bretschneider, H. J. (1961). Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 27, 32-59.

Brody, M. J. Evidence for a central pathway controlling neurogenically mediated coronary vasoconstriction. Vortrag und Diskussion: Scientific meeting of the council on circulation and basic science (American Heart Association) Keystone, Colorado (USA). Februar 1986.

Brown, B. G., Lee, A. B., Bolson, E. L., Dodge, H. T. (1984). Reflex constriction of significant coronary stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise.
Circulation 70.1, 18-24.

Buffington, C.W., Feigl, E.O. (1981). Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. Circ. Res. 48, 416-423.

Burch, G. E., Giles, T. (1973). Aspects of the influence of psychic stress on angina pectoris. Am. J. Cardiol. 31, 108-110.

Canty, J.M., Klocke, F.J. (1985). Reduced regional myocardial perfusion in the presence of pharmacologic vasodilator reserve. Circ. Res. 71, 370-377.

Coffman, J. D., Gregg, D. E. (1960). Reactive hyperemia characteristics of the myocardium. Am. J. Physiol. 199, 1143-1149.

Collins, W. F. Jr., Nulsen, F. E., Randt, C. T. (1960). Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. Arch. Neurol. 3, 381-385.

DeZoeten, K., van Meel, J. C. A., von Kemenade, J. E., Batink, H. B., Timmermans, P. B. M. W. M., van Zwieten, P. A. (1983). Postsynaptic alpha$_1$ and alpha$_2$-adrenoceptor blocking properties of (Dihydro)Quinidine and (Dihydro)Quinine. Drug Res. 33, 694-697.

Downey, J. M., Kirk, E. S. (1975). Inhibition of coronary blood flow by a vascular waterfall mechanism. Circ. Res. 36, 753-760.

Engel, G. L. (1971). Sudden and rapid death during psychological stress: folklore or folk wisdom? Ann. Intern. Med. 74, 771-782.

Fedina, L., Katunskii, A. Y., Khayutin, V. M., Mitsanyi, A. (1966). Response of renal sympathetic nerves to stimulation of afferent A and C fibres of tibial and mesenterial nerves. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 29, 157-176.

Feigl, E. O. (1967). Sympathetic control of coronary circulation. Circ. Res. 20, 262-271.

Feigl, E. O. (1975). Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in the dog. Circ. Res. 37, 88-95.

Feigl, E. O. (1983). Coronary physiology. Physiol. Rev. 63, 1-205.

Fussey, I., Kidd, C., Whitwam, J. G. (1969). Evoked activity in afferent sympathetic nerves in response to peripheral nerve stimulation in the dog.
J. Physiol. (London) 200, 77P-78P.

Gallagher, K. P., Osakada, G., Matsuzaki, M., Kemper, W. S., Ross, J. (1982). Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs.
Am. J. Physiol. 243, H698-H707.

Gasser, H. S., Erlanger, J. (1943). Pain-producing impulses in peripheral nerves.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 23, 44-62.

Gould, K.L., Lipscomb, K., Hamilton, G.W. (1974). Physiological basis for assessing critical coronary stenosis. Am. J. Cardiol. 33, 87-94.

Gould, K. L., Lipscomb, K., Calvert, C. (1975). Compensatory changes of the distal vascular bed during progressive coronary constriction. Circulation 51, 1085-1094.

Gould, K.L. (1980). Dynamic coronary stenosis.
Am. J. Cardiol. 45, 286-292.

Granata, L., Olsson, R. A., Huvos, A., Gregg, D. E. (1965). Coronary inflow and oxygen usage following cardiac sympathetic nerve stimulation in unanesthetized dogs.
Circ. Res. 16, 114-120.

Gutterman, D. D., Bonham, A. C., Arthur, J. M., Gebhart, G. F., Marcus, M. L, Brody, M. J. (1985). Coronary vasoconstriction to stimulation in brainstem regions receiving nociceptive afferent input.
Fed. Proc. 622, 1236.

Haase, J., Block, G., Koll, W., Mühlberg, B. Selektive Wirkung kleiner Dosen von Morphin auf die durch afferente Delta- und C-Faser-Impulse ausgelösten nociceptiven Reflexentladungen der Spinalkatze. XXth International Physiological Congress Brussels 1956. Abstracts of Communications, pg. 382.

Hamilton, F. N., Feigl, E. O. (1976). Coronary vascular sympathetic beta-receptor innervation. Am. J. Physiol. 230, 1569-1576.

Hempelmann, G., Seitz, W., Piepenbrock, S., Meixner, P., Schaps, D., Schleussner, E. (1982). Dosisabhängige Effekte von Fentanyl während herzchirurgischer Eingriffe. Anaesthesist 31, 103-110.

Heusch, G., Deussen, A. (1983). The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. Circ. Res. 53, 8-15.

Heusch, G., Deussen, A., Schipke, J., Thämer, V. (1984). $Alpha_1$- and $alpha_2$-adrenoceptor mediated vasoconstriction of large and small canine coronary arteries in vivo. J. Cardiovasc. Pharmacol. 6, 961-968.

Heusch, G., Deussen, A., Thämer, V. (1985). Cardiac sympathetic nerve activity and progressive vasoconstriction distal to coronary stenoses:feed-back aggravation of myocardial ischemia. J. Aut. Nerv. Syst. 13, 311-326.

Heusch, G. Sympathische Herznerven und Myokardischämie: Tierexperimentelle Untersuchungen. Stuttgart-New York: Thieme-Copythek 1985.

Hort, W. Kreislauforgane. In: Eder, M.,Gedigk, P.. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, pp. 291-334, Berlin-Heidelberg-New York:Springer 1974.

Ito, K., Nakamura, H., Sato, A., Sato, Y. (1983). Depressive effect of morphine on the sympathetic reflex elicited by stimulation of unmyelinated hindlimb afferent nerve fibers in anesthetized cats. Neurosci. Lett. 39, 169-173.

Johannsen, U.J., Mark, A.L., Marcus, M.L. (1982). Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal coronary dilation produced by adenosin. Circ. Res. 50, 510-517.

Johansson, R. S., Vallbo, A. B. (1983). Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. Trends in NeuroSciences January 27-32.

Juhasz-Nagy, A., Szentivanyi, M. (1961). Separation of cardio-accelerator and coronary vasomotor fibers in the dog. Am. J. Physiol. 200, 125-129.

Kaufman, A., Sato, A., Sato, Y., Sugimoto, H. (1977). Reflex changes in heart rate after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. Neuroscience 2, 103-109.

Khayutin, V. M. (1966). Alterations of vasomotor reflexes produced by tibial nerve stimulaion in decerebrated or anesthetized cats. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 29.2, 145-156.

Koizumi, K., Collin, R., Kaufman, A., Brooks, C. McC. (1969). Contribution of unmyelinated afferent excitation to sympathetic reflexes. Brain Res. 20, 99-106.

Koizumi, K., Brooks, C. McC. (1972). The integration of autonomic system reactions: a discussion of autonomic reflexes, their control and their association with somatic reactions. Ergebn. Physiol. 67, 1-68.

Koll, W., Haase, J., Schütz, R.-M., Mühlberg, B. (1961). Reflexentladungen der tiefspinalen Katze durch afferente Impulse aus hochschwelligen nocicceptiven A-Fasern (post delta-Fasern) und aus nociceptiven C-Fasern cutaner Nerven. Pflügers Archiv 272, 270-289.

Koll, W., Haase, J., Block, G., Mühlberg, B. (1963). The predilective action of small doses of morphine on nociceptive spinal reflexes of low spinal cats. Int. J. Pharmacol. 2, 57-65.

Kraupp, O. Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhytmik, Dynamik und Durchblutung des Herzens. In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim-Wien-Zürich 1977.

Laporte, Y., Monstastruc, P. (1957). Rôle des différents types de fibres afférentes dans les réflexes circulatoires généraux d'origine cutanée. J. Physiol. (Paris) 49, 1039-1049.

Laporte, Y., Bessou, B., Bouisset, S. (1960). Action réflexe des différents types de fibres afferents d'origin musculaire sur la pression sanguine. Arch. Ital. Biol. 98, 206-221.

Lombardi, F., Verrier, R. L., Lown, B. (1983). Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. Amer. Heart J. 105, 958-965.

Malacoff, R. F., Mudge, G. H., Holman, L., Idoine, J., Bifolck, L., Cohn, P. F. (1983). Effect of the cold pressor test on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. Am. Heart J. 106, 78-84.

Mc Raven, D. R., Mark, A. L.,Abboud, A. M., Mayer, H. E. (1971). Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli. J. Clin. Invest. 50, 773-778.

Michelassi, F.L, Landa, L., Hill, E., Lowenstein, E., Watkins, W.D., Petkan, A.J., Zapol, W.M. (1982). Leukotriene D4: a potent coronary artery vaso-constrictor associated with impaired ventricular contraction. Science 217, 841-842.

Mizeres, N. J. (1955). The anatomy of the autonomic nervous system in the dog. Am. J. Anat. 96, 285-318.

Mizeres, N. J. (1958). The origin and course of the cardioaccelerator fibers in the dog. Anat. Rec. 132, 261-279.

Mohrmann; D. E., Feigl, E. O. (1978). Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. Circ. Res. 42, 79-86.

Mosher, P., Ross, J. Jr., McFate, P.A., Shaw, R.F. (1964). Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. Circ. Res. 104, 250-259.

Motulsky, H. J. (1984). Quinidine is a competitive antagonist of $alpha_1$ and $alpha_2$ adrenergic receptors. Circ. Res. 55, 376-381.

Mudge, G. H., Grossman, W., Mills, R. M., Lesch, M., Braunwald, E. (1976). Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemia heart disease. New Engl. J. Med. 295, 1333-1337.

Mudge, G. H., Goldberg, S., Gunther, S., Mann, T., Grossman, W. (1979). Comparison of metabolic and vasoconstrictor stimuli on coronary vascular resistance in man. Circulation 59, 544-550.

Munch, D. F., Downey, J. M. (1980). Prediction of regional myocardial blood flow in dogs. Am. J. Physiol. 239, H308-H315.

Murray, P. A., Vatner, S. F. (1979). Alpha-adrenoceptor attenuation of the coronary vascular response to severe exercise in the conscious dog. Circ. Res. 45, 654-660.

Nelson, L. D., Schmid, P. G., Holmsten, D., Mark, A. L., Heistad, D. D., Abboud, F. M. (1974). Effects of quinidine on venous responses to adrenergic and noradrenergic constrictor stimuli: indirect evidence of two sites of action in vascular smooth muscle.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 409-413.

Niv, D., Whitwam, J. G. (1983). Selective effect of Fentanyl on group III and IV somatosympathetic reflexes.
Neuropharmakology 22.6, 703-709.

Opie, L. H., Owen, P., Thomas, M., Samson, R. (1973). Coronary sinus lactate measurements in assessment of myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. 32, 295-305.

Pantely, G.A., Bristow, J.D., Swenson, L.J., Ladley, H.D., Johnson, W.B., Anselone, C.G. (1985). Incomplete coronary vasodilation during myocardial ischemia in swine.
Am. J. Physiol. 249, H638-H647.

Raff, W.K., Kosche, F., Lochner, W. (1972). Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation.
Am. J. Cardiol. 29, 598-603.

Rafflenbeul, W., Lichtlen, P.R. (1982). Zum Konzept der dynamischen Koronarstenose. Z. Kardiol. 71, 439-444.

Roskamm, H. Die Coronarerkrankungen. In: Reindell, H., Roskamm, H.. Herzkrankheiten, pp. 529-618,
Berlin-Heidelberg-New York:Springer 1977.

Rosow, C. E., Moss, J., Philbin, D. M., Savarese, J. J. (1982). Histamine release during morphin and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 56, 93-96.

Ross, G. (1976). Adrenergic responses of the coronary vessels. Circ. Res. 39, 461-465.

Rutishauser, W., Krayenbühl, H. P., Wirz, P., Lüthy, E. Herz. In: Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie, pp. 480-543, Stuttgart:Thieme 1973.

Sato, A. (1973). Spinal and medullary reflex components of the somato-sympathetic reflex discharge evoked by stimulation of the group IV somatic afferents. Brain Res. 51, 307-318.

Sato, A., Schmidt, R. F. (1973). Somato-sympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. Physiol. Rev. 53, 916-947.

Sato, A., Sato, Y., Schmidt, R. F. (1982). Changes in heart rate and blood pressure upon injection of algesic agents into skeletal muscle. Pflügers Arch. 393, 31-36.

Sato, Y., Schaible, H.-G., Schmidt, R. F. (1985). Reactions of cardiac postganglionic sympathetic neurons to movements of normal and inflamed knee joints. J. Auton. Nerv. Syst. 12, 1-13.

Schaefer, H. (1981). Herzkrankheiten und Streß. Therapiewoche 31, 42-46.

Torebjörk, H. E., Hallin, R. G. (1973). Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves . Exp. Brain Res. 16, 321-332.

Vlahakes, G.J., Baer, R.W., Uhlig, P.N., Verrier, E.D., Bristow, J.D., Hoffman, J.I.E. (1982). Adrenergic influences in the coronary circulation of conscious dogs during maximal vasodilation with adenosin. Circ. Res. 51, 371-384.

Wehrmacher, W. H., Randall, W. C. Regulation of the Heart in Health and disease. In: Randall, W. C. (ed). Nervous control of cardiovascular function. New York-Oxford: Oxfort University Press 1984.

Whitwam, J. G., Kidd, C., Fussey, I. V. (1979). Responses in sympathetic nerves of the dog evoked by stimulation of somatic nerves. Brain Res. 165, 219-233.

Yaksh, T. L., Noueihed, R. (1985). The physiology and pharmakology of spinal opiates. Ann. Rev. Pharmacol.Toxicol. 25, 433-462.

Zieglgänsberger, W., Gessler, M., Rust, M., Struppler, A. (1981). Neurophysiologische Grundlagen der spinalen Opiatanalgesie. Anaesthesist 30, 343-346.

Zimmermann, M. Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Zimmermann, M., Handwerker, H. O. (Hrsg). Schmerz:Konzepte und ärztliches Handeln, pp. 1-43, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo:Springer 1984.

Ich danke

Herrn Prof. Dr. Haase für die anregenden Gespräche im Verlaufe der Untersuchungen und die wertvolle Kritik bei der Abfassung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. Thämer für die tatkräftige Unterstützung und die kritischen Anregungen bei der Durchführung der Experimente,

sowie den Mitarbeitern des Physiologischen Institutes für die stete Hilfsbereitschaft und die vielen Diskussionen über das Thema der Arbeit.

Teile dieser Arbeit wurden vom Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen im Rahmen des Projektes "Die Bedeutung nociceptiver Reize für die Auslösung einer Myokardischämie" gefördert.

Lebenslauf

- Geboren am 27. Juli 1958 als Sohn des Rudolf A. Tölle und der Margret Tölle, geb. Bauckmann, in Lünen/Westf.
- Ablegung der Abiturprüfung im Jahre 1977 am Gymnasium der Stadt Castrop-Rauxel.

- Wintersemster 1977/78 Orientierungsstudium an der Ruhr-Universität Bochum.
- Sommersemester 1978 Aufnahme des Psychologie-Studiums übergangsweise an der Universität Frankfurt/Main.
- Wintersemester 1978/79 Wechsel an die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Düsseldorf zur Aufnahme des Modellstudiums einer naturwissenschaftlichen Psychologie.
  In dieser Zeit: Mitarbeit im Institut für Physiologische Chemie I der Universität Düsseldorf - Arbeitsgruppe Dr. de Groot - an Untersuchungen zur Toxizität halogenierter Kohlenwasserstoffe;
  und im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, Abteilung Neuropharmakologie - Arbeitsgruppe Prof. Dr. Zieglgänsberger - zur Wirkung endogener Opiate im Zentralnervensystem.
- Im Dezember 1984 Diplomprüfung in Psychologie.

- Ab Januar 1984 Mitarbeit bei Prof. Dr. Haase im Physiologischen Institut, Abteilung für Neuro- und Sinnesphysiologie, der Universität Düsseldorf.
- In Zusammenarbeit mit der Abteilung Herz- und Kreislaufphysiologie - Arbeitsgruppe Prof. Dr. Thämer - Erstellung der vorliegenden Dissertation.